Amsterdam
Lane Medical Library

DE REACTIE VAN HAY EN DE OPPERVLAKTESPANNING DER URINE BIJ ZWANGEREN

DOOR E. G. MULDER

DE REACTIE VAN HAY EN DE OPPERVLAKTESPANNING DER URINE BIJ ZWANGEREN.

DE REACTIE VAN HAY EN DE OPPERVLAKTESPANNING DER URINE BIJ ZWANGEREN.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS PROF. Dr. P. RUITINGA, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP

DONDERDAG 20 MEI 1924

DES NAMIDDAGS TE DRIE UUR DOOR

EVERHARD GEZINUS MULDER

GEBOREN TE LAREN (GELDERLAND)

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/dereactivevanhay0000door

Het verschijnen van dit proefschrift is mij een welkome gelegenheid om dank te betuigen aan allen, die tot mijn opleiding hebben meegewerkt.

In de eerste plaats aan mijn ouders, die mij in staat hebben gesteld mijn studie op deze wijze te voltooien.

Dan aan mijn leermeesters, waarbij ik die van mijn eerste onderwijs zeker niet wil uitsluiten.

Een speciaal woord van dank moet ik hier bij het einde van mijn academische studie brengen aan U, hoogleeraren der Medische en Natuur. Philosophische faculteiten voor wat gij mij tijdens mijn studiejaren gegeven hebt; ook voor de overtuiging, die gij mij hebt bijgebracht, dat een medicus behalve wetenschappelijk, vooral ook medelevend en medevoelend tegenover zijn patienten moet staan.

U, hooggeleerden van Rooy, ben ik grooten dank verschuldigd voor de gelegenheid, die Gij mij hebt geboden, om in Uw kliniek voor mijn proefschrift werkzaam te zijn, maar in 't bijzonder ook voor de vriendelijke en gewaardeerde voorlichting en steun, die ik van U mocht ondervinden.

Dank ten slotte aan allen, die mij het nemen mijner proeven vergemakkelijkten.

INLEIDING.

De aanleiding tot het hierdoor meegedeelde onderzoek, is gelegen in een dissertatie van *Theodor Ruhnstruck* (Hamburg, December 1922) getiteld: „über den diagnostischen Wert der Hay-Probe bei Schwangeren". *Ruhnstruck* komt daarin tot de conclusie, dat de reactie van Hay, toegepast op urine van zwangeren, in 80 % der gevallen positief uitvalt, terwijl zij tijdens het kraambed weer spoedig negatief wordt. Het gelukte hem niet uit te maken, of galzuren de oorzaak waren van deze positieve reactie, of wel, dat er andere stoffen in het spel waren. Waar het onderzoek van *Ruhnstruck* bij een vrij beperkt materiaal plaats vond en anderen, als resultaat van een onderzoek bij een betrekkelijk gering aantal patiënten, ongelijk luidende resultaten publiceeren, ben ik er, op aanraden van professor *van Rooy*, toe overgegaan, de reactie van Hay bij een groot aantal zwangeren aan een nader onderzoek te onderwerpen.

1ste HOOFDSTUK.

LEVERFUNCTIE-ONDERZOEK BIJ ZWANGEREN.

Het kwam mij in tweeërlei opzicht aanlokkelijk voor de oppervlaktespanning der urine bij een groot aantal zwangeren na te gaan, met behulp van de in 1886 door *Matthew Hay* beschreven reactie op galzuren. Uit het reeds in de inleiding genoemde onderzoek blijkt n.l., dat een vermindering dier oppervlaktespanning in talrijke gevallen aanwezig is. Dit verschijnsel zou nu, wanneer het ook in de eerste maanden der graviditeit waar te nemen was, van beteekenis kunnen zijn, voor de diagnostiek der zwangerschap. Bovendien leek het mij niet onmogelijk op deze wijze een bijdrage te leveren, tot verheldering van het vraagstuk, betreffende de al of niet normale functie van de lever, ook tijdens de normale graviditeit. De reactie van Hay toch, die men verderop nauwkeuriger beschreven vindt, zou, positief uitvallende, galzuren in de urine aantoonen, welke galzuren hun aanwezigheid te danken zouden hebben aan een onvoldoende functie van de lever.

Wat betreft de functie van de lever tijdens de zwangerschap, is meer licht zeker nog alleszins gewenscht.

Anatomisch werd door *Hofbauer* het beeld van de zwangerschapslever opgesteld, hetwelk echter al heel spoedig bestreden werd door *Schickele,* die geen vetophooping vond in de centrale leveracini, geen verwijding van de capillaria en geen voldoenden grond aanwezig vond, om een van de normale lever afwijkend beeld aan te nemen wat betreft het glycogeengebrek in de centrale leveracini, zooals het door eerstgenoemde beschreven was.

Heinrichsdorff vond in 33 % der gevallen centrale vetinfiltratie; echter in zeer geringe hoeveelheid. Hij vindt deze centrale vervetting opmerkenswaard, daar hij deze, ofschoon in 't algemeen zelden, juist in de zwangerschap veel ontmoet. Hij spreekt van vet-*infiltratie* en niet van *degeneratie,* omdat de cellen, afgezien van het geringe vetgehalte, geen andere afwijking van de norm vertoonen.

Het anatomisch onderzoek, hoe belangrijk ook, kan wat de functie betreft, evenwel lang niet altijd opheldering brengen. Een macro- en microscopisch normaal bevonden lever kan abnormaal gewerkt hebben tijdens het leven, terwijl omgekeerd een anatomische afwijking nog geen stoornis in de werkzaamheid veroorzaakt behoeft te hebben. Daarom zal het ook speciaal het leverfunctieonderzoek moeten zijn, dat de voornaamste rol zal spelen bij het vaststellen van het wèl dan nièt bestaan van de z.g. „zwangerschapslever". Het leverfunctie-onderzoek stoot evenwel op vele moeilijkheden, zoowel door de verborgenheid van het orgaan, als wel door de talrijkheid der processen, die in de lever plaats vinden, waarbij het natuurlijk zeer goed mogelijk is, dat een stoornis zich

slechts bij een enkele verrichting uit, terwijl andere daarnaast ongestoord verloopen. Een kort overzicht betreffende de verschillende methodes, die worden toegepast en de resultaten daarmee in verschillende gevallen bij zwangeren bereikt, moge hier allereerst een plaats vinden.

In den laatsten tijd is speciaal het onderzoek van het *duodenaalsap* in zwang gekomen, omdat het op die wijze mogelijk is een uitscheidingsproduct van de lever direct op te vangen, terwijl men niet zooals bij urine-onderzoek met den invloed van de nieren rekening behoeft te houden. In het met behulp van de duodenumsonde opgevangen vocht wordt dan nagegaan de aanwezigheid van galkleurstoffen, eiwit, urobilinogeen, terwijl tevens wordt gecontrôleerd de tijdsduur, die verschillende in de bloedbaan gebrachte stoffen noodig hebben, voordat zij door de lever worden uitgescheiden.

Rosenthal en *Falkenhausen* gebruikten hiertoe het methyleenblauw, waarvan zij bijv. de uitscheiding versneld vonden bij alle icteruspatiënten, zonder ernstige stoornis in den galafvloed en bij alle leverziekten, waarbij sterke parenchym-beschadiging op den voorgrond treedt. Ook fijnere leverbeschadigingen zijn op deze wijze aan te toonen; bij koortsenden, bij infectie-ziekten gepaard gaande met urobilinurie ontbreekt de versnelde kleurstofuitscheiding niet.

In tegenstelling met methyleenblauw worden b.v. indigokarmijn en phenoltetrachloorphtaleine vertraagd

uitgescheiden. Het laatste is echter nog slechts in een gering aantal gevallen nagegaan. Van het eerste zei *Lepehne* in de Münch. Med. Wochenschrift 1922, dat het in diagnostisch opzicht niet verder schijnt te voeren.

Hoe belangrijk misschien ook de toekomst van het onderzoek van het duodenumsap zal zijn, tot nu toe levert dit voor de zwangere zeker kwellend onderzoek hier nog geen resultaten op.

Gemakkelijk te constateeren zijn veranderingen in het *bloed,* die men op een leverfunctiestoornis moet terugvoeren. Het meest besproken en beschreven is hier misschien wel *de proef van Widal* de „crise hémoclasique". De hoogere splitsingsproducten van eiwit geven, in de bloedbaan gebracht, aanleiding tot dalen van den bloeddruk, vermindering van het stollingsvermogen van het bloed, verandering van den brekingsindex en leucopenie. Treden deze verschijnselen op, na orale toediening van eiwit (melk), dan zou men hieruit kunnen besluiten een stoornis in de leverfunctie aan te nemen, met name het onvoldoende fixeeren der eiwitsplitsingsproducten (proteopectische functie). Hoewel verschillende mededeelingen voor de juistheid der proef schijnen te pleiten, zijn aan den anderen kant belangrijke bedenkingen er tegen ingebracht, zoo zelfs, dat volgens *Lepehne* (1924) nog slechts weinigen de proef als leverfunctieproef min of meer aannemen. *Storm van Leeuwen* vestigt er o.a. de aandacht op, dat het vaststellen der leucopenie alleen, zooals herhaaldelijk geschiedt, niet dezelfde conclusies

wettigt, als het volledig syndroom. *Bien, Varekamp* en *Storm van Leeuwen* vonden bij asthmalijders b.v. leucopenie (dalingen tot 30 % van de oorspronkelijke waarde) na 't gebruik van melk, vleesch, eieren, maar ook na rijst en boter, waaruit zij concludeeren, dat de splitingsproducten van eiwit niet alle gevallen van leucopenie verklaren. Bovendien vinden zij bij hetzelfde voedsel en bij denzelfden patiënt den eenen keer een stijging, den anderen keer een daling van het aantal leucocyten, terwijl het verschijnsel ook werd gevonden bij volkomen normale personen. Aan *Storm van Leeuwen* bleek, „dat zeer dikwijls bij normale personen binnen 2 of 3 minuten na het drinken van melk of het eten van vleesch, eieren of boter, een aanzienlijke leucopenie kan voorkomen, die gevolgd kan worden door een stijging en soms nog door een nieuwe daling". Het tijdstip van het onderzoek is dus zeker van invloed.

Van belang zijn zeker ook vasomotorische invloeden, die naar *Gloël* schat, tot 30 % verandering in de bloedsamenstelling kunnen geven. Lichaamshouding, inspanning, emotie's laten hun invloed gelden. *De Lange* en *Schippers*, die de proef van Widal niet te gebruiken vinden als diagnosticum voor leveraandoeningen bij den zuigeling, halen bovendien nog een mededeeling van *Aubertin* aan, die bij een nuchteren patiënt, om de 20 minuten tellende, resp. 9900 — 4960 — 7750 — 8790 en 5890 leucoc. vond.

Behalve bij leverlijders, wordt een gelijke crise ook gevonden bij personen, die een overgevoeligheid tegenover een proteine of een vergift bezitten en daarmee in aan-

raking zijn geweest (hooikoorts, etc.; geneesmiddelen indiosynkrasie).

Uit deze enkele aanhalingen volgen reeds belangrijke bezwaren. *Forsten Sonden* hecht, volgens een referaat in 't Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde (1925) geen practische beteekenis aan de crise hémoclasique, als teeken van een stoornis in de leverfunctie. Bij hysterielijders vond hij vrij standvastig een sterke daling van het aantal leucocyten. Dit was niet het gevolg van de ingenomen melk, zooals uit contrôle-proeven, waarbij geen melk was gegeven, bleek. Hij besluit, dat hier in het spel moet zijn òf een huidreflex òf een psychische werking, waarvan het laatste hem 't waarschijnlijkst voorkomt.

Welke zijn nu de resultaten, bij zwangeren bereikt?

Bij zwangeren werd de reactie van Widal gedaan door *Didier* en *Philippe*. Bij 25 normale zwangeren vonden zij de reactie van Widal 9 maal positief. Hiervan was 1 patiënt slechts 3½ maand zwanger, de andere positieve gevallen vallen alle in de laatste maanden der graviditeit. Gaven D. en Ph. in plaats van melk, vleesch, dan vonden zij naast overeenstemming ook verschil, bijv. één geval dat zwak positief uitvalt met melk, is positief, na vleeschgebruik. Een primipara (8e maand) geeft een negatieve reactie met melk en vleesch, doch een duidelijke reactie na 12 Gram boter; een multipara à terme met zwakke leucopenie na melktoediening, reageert duidelijk positief met dezelfde hoeveelheid boter. Een andere multipara à terme geeft eerst tweemaal een negatief resultaat, daarna een positief. In 't algemeen vinden D. en Ph. bij multi-

parae de reactie van Widal vaker negatief; misschien zijn deze beter aangepast, zeggen zij. De arterieele tensie was in 2|3 der gevallen verlaagd. Overeenstemming tusschen de aanwezigheid van urobiline en galzure zouten in de urine en de crise hémoclasique konden deze onderzoekers niet aantoonen.

Powilewicz vindt de reactie van Widal positief in 38 % der gevallen en in 16 % twijfelachtig. Bij ecclampticae en albuminurie vond hij constant een zeer duidelijke haemocl. reactie, welke bij vooruitgang van den patiënt langer aantoonbaar bleef dan de albuminurie.

Craincianu en *Popper* nemen eerst een duidelijke leucopenie aan bij een vermindering van het aantal leucocyten met minstens 2000. Bij normale zwangeren vonden zij in de laatste maanden der graviditeit in 33 % der gevallen een positief resultaat.

Als zwangerschaps-diagnosticum in de crise hémoclasique niet te gebruiken. Wel treedt de reactie bij gravidae vaker op dan bij gezonden, zegt *Kaboth*, ook bij infectieziekten, adnex aandoeningen, appendicitis, na chloroform en aethernarcose is zij herhaaldelijk positief.

Waar het wezen der crise hémoclasique nog niet geheel duidelijk is, waar wisselingen in het aantal leucocyten ook zonder orale eiwittoediening herhaaldelijk worden waargenomen, is een conclusie uit bovenstaande waarnemingen, betreffende de leverfunctie tijdens de normale graviditeit, zeker nog voorbarig.

Wat het *urobiline* betreft, vond ik over onderzoekingen

van het bloedserum van zwangeren op urobilinogeen geen opgaven. Wel de mededeeling, dat *Chauffard* en *Grigaut* aantoonden, dat elke urobilinurie gepaard gaat met urobilinaemie. Daar het aantoonen in de urine veel gemakkelijker is, zal over urobiline alleen verderop bij het urine-onderzoek gesproken worden.

Over *galzuren* in het serum, eveneens *aminozuren, kreatinine, acidum uricum* en *glucose* vindt men ook bij het urine-onderzoek gesproken.

Een onderzoek-methode van den laatsten tijd is nog, het nagaan van de aanwezigheid van sommige stoffen in het bloed, nadat zij ingespoten zijn. Men contrôleert, of zij in den normalen tijd door de lever uit het bloed worden verwijderd, waarbij men rekening heeft te houden met een eventueele uitscheiding door de nieren.
J. L. A. Peutsz beschrijft in het N. T. v. G. 1925 II blz. 809 o.a. door hem genomen proeven met tetrachloorphenolphthaleine, in navolging van *Rosenthal.* Dit wordt slechts langs de zijde van de galwegen uit het lichaam verwijderd. *Peutsz* vindt het een proef, die door de gevonden resultaten nader onderzoek wettigt.

Wat het biliriubinegehalte van het bloed van gravidae betreft, vond ik een mededeeling van *Nürnberger* op het XXXIVe Congres der deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Normaliter is het bilirubinegehalte niet verhoogd tijdens de zwangerschap, in andere gevallen treedt een vermeerdering op, deels met directe, deels met vertraagde reactie.

Het aantoonen van *haemoconien* in het bloed zou volgens *Lemierre* en *Brulé* (Soc. med. des hopit. de Paris 23 Dec. 1910) gebonden zijn aan den afvloed van galzuren in den dunnen darm. Beziet men na een vetrijken maaltijd een bloeddruppel door het ultramicroscoop, dan neemt men de haemoconien als kleine schitterende puntjes met Brownsche moleculairbeweging waar. Komen geen galzuren in den darm, dan kan men ze niet vinden; zijn er weinig galzuren in 't duodenum gekomen, dan vindt men ook minder haemoconien. Toch is volgens *Brulé* een zeer geringe hoeveelheid galzuren reeds voldoende, om een vrij belangrijke hoeveelheid haemoconien in het bloed te doen verschijnen. Al is het hem verder ook gebleken, dat de haemoconien slechts na opname van vet zijn waar te nemen en dat de afwezigheid van pancreassap de vetabsorbtie weinig hindert, het ontbreken van den afvloed der galzuren zal bij gravidae wel niet dan bij hooge uitzondering en onder bizondere omstandigheden voorkomen. *Nobécourt* en *Maillet* vonden bovendien bij zuigelingen haemoconien, terwijl geen galzure zouten meer in den darm kwamen. Als leverfunctie-proef bij zwangeren is deze proef dan ook wel niet geschikt..

Hoofdzakelijk wordt het leverfunctie-onderzoek gedaan op *urine*. Dit brengt evenwel belangrijke moeilijkheden mee, daar natuurlijk de nieren hier ook hun invloed kunnen doen gelden. Bovendien heeft men niet met een direct uitscheidingsproduct van de lever te doen en in verband met de groote samengesteldheid der stofwisseling

zal zich herhaaldelijk de vraag voordoen of veranderingen, die in de urine worden waargenomen, wel op rekening van een veranderde of verminderde functie van de lever moeten worden geschreven. Dit moge bij de volgende besprekingen blijken.

Bij het onderzoek der urine ligt allereerst voor de hand het nagaan van de aanwezigheid van galkleurstoffen, urobiline en galzuren. Daar de laatste veelal worden bepaald door middel van de reactie van Hay, vinden zij later hun behandeling.

Galkleurstoffen. De aanwezigheid van galkleurstoffen bij katarrhale icterus, acute gele leveratrophie, icterus infectiosus e.d. tijdens de zwangerschap, is voor het hier beschouwde natuurlijk van geen belang. Evenmin is het dit, wanneer duidelijk uitgesproken ecclampsie aanwezig is, want dan is een leverbeschadiging zeker wel aanwezig. Maar ook buiten deze gevallen wordt een enkele maal icterus in de zwangerschap waargenomen. *Pel* vertelt in zijn leerboek van een patiënte, die 5 maal zwanger was en 4 maal gedurende de laatste maanden der graviditeit icterus vertoonde. *Treub* vermeldt een geval, beschreven door *Becking,* waarbij een vrouw vanaf het begin van verschillende graviditeiten, icterus vertoont. Het aanwezig zijn van icterus, tijdens de normale graviditeit, is evenwel toch uitzondering.

Didier en *Philippe* vonden daarentegen in 8 % der gevallen, bij normale zwangeren, tegen het eind der graviditeit galkleurstoffen in de urine. Deze toonden zij

aan, volgens de reactie van Grimbert, waarbij de galkleurstoffen neergeslagen worden door bariumchloride, waarna het afgefiltreerde neerslag op het waterbad wordt verwarmd met 5 % zoutzure alcohol; een groene verkleuring wijst op galkleurstoffen.

Urobiline. Voor het beoordeelen van de waarde van de aanwezigheid van urobiline en van galkleurstoffen in de urine is in de eerste plaats de vraag van belang, waar deze stoffen gevormd worden. Hierover zijn de meeningen nog wel eenigszins verdeeld. *Babiliantz* ging zelfs zoo ver dat hij in zijn dissertatie te Genève in 1912, die speciaal loopt over leverfunctie-onderzoek, de urobiline-reactie maar niet controleerde.

Gilbert en *Herscher* (1907) beschouwden de nier als de plaats, waar de omzetting van bilirubine tot urobiline plaats vond. Veel aanhang vindt tegenwoordig de enterogene theorie van *F. Müller,* waarvoor o.a. ook de waarneming van *v. Spengler* (1924) zou pleiten, die bij stieren en konijnen meestal meer urobiline vond in het poortaderbloed, dan in dat van de arteria brachialis.

Daarnaast bestaan nog de hepatogene, histogene en de haematogene theorie over de omzetting van galkleurstof tot urobiline. Volgens *Brulé* is de urobilinurie 't teeken van een „retention pigmentaire", die niet zoo sterk is, dat de galkleurenstoffen zelf in de urine verschijnen. *Brulé* neemt aan, dat het bilirubine in de weefsels ontstaat en door de lever wordt uitgescheiden, terwijl de nier een drempelwaarde voor bilirubine heeft. Verder zou volgens

hem de omzetting van bilirubine tot urobiline in de weefsels plaats vinden en het urobiline geen drempel in de nier vinden. De „rétention pigmentaire" kan nu zijn oorsprong vinden uit verschillende oorzaken: laesie van de galwegen, laesie van de levercel en haemolytische processen. In het eerste geval bestaat gelijk retentie van galkleurstoffen en galzuren, in het tweede geval kan deze bestaan, maar het behoeft niet, omdat diverse functies van de lever afzonderlijk gestoord kunnen zijn; de haemolytische vorm is zuiver pigmentair en gaat niet gepaard met galzuren in de urine. Volgens deze theorie is het dus van belang, gelijk op galzuren en op urobiline te onderzoeken.

Reeds normaal komt in de urine van volwassenen en kinderen urobiline voor. Volgens *Grimm* (Virchow's Archive 132) en *Lepehne* (Münch. med. Wochenschr. 1922) is de hoeveelheid urobiline wisselend, zoodat *Lepehne* meent, dat de reactie er op steeds 's avonds gedaan moet worden, wanneer de hoeveelheid het grootst zou zijn. *Brulé* vindt bij verdunning tot gelijk soortelijk gewicht bij gezonden ook steeds gelijke hoeveelheid urobiline. Sommigen vinden alimentaire vermeerdering, *Brulé* niet. Behalve de moeilijkheid, wat betreft den oorsprong, heeft men dus ook nog de moeilijkheid wat betreft de hoeveelheid urobiline, die men als pathologisch zal aanduiden. *Brulé* noemt pathologisch die hoeveelheid, die bij daglicht beschouwd, een positieve reactie van*Schlesinger* vertoont. In de laatste jaren zijn door *Adler* en door *Terwen* 1924) methodes uitgewerkt ter quantitatieve

bepaling van urobiline. *Adler* vindt normaal 20 á 25 m.Gr. per dag, met de urine uitgescheiden, *Spengler* 3 m.Gr., *Lichtenstein* ten hoogste 1 m.Gr. Wanneer wij dus de resultaten aanschouwen moeten wij dus wel in 't oog houden dat een geringe hoeveelheid urobiline ook bij niet zwangeren normaliter voorkomt. Volgens de meest aangenomen theoriën berust pathologische urobilinurie wel op leveraandoening, hetzij relatief, doordat te veel urobiline wordt aangevoerd, hetzij absoluut. Haemolytische oorsprong kan bij aanwezigheid van galzuren wel worden uitgesloten.

Bij zwangeren, onderzoekende met de aldehyd reactie, vonden *Heteny* en *Liebmann* 1 maal urobilinurie op 43 gevallen. Volgens *Steensma* heeft deze reactie echter weinig waarde, daar vaak een stof voorkomt die de reactie belet.

Craincianu en *Popper* vinden urobilinurie in 12 % der gevallen bij normale zwangeren. Zij reageeren op de volgende wijze: eerst wordt het reagens van *Denigès* toegevoegd, daarna uitgeschud met chloroform, gedecanteerd en zinkacetaat 1 % toegevoegd. *Brulé* vindt deze methode minder gevoelig dan de eenvoudige reactie van Schlesinger

Lemaire vond urobilinurie in 20 %, *Bar* en *Daunay* in 27 % hunner gevallen.

Didier en*Philippe* troffen 90 % positieve gevallen aan. De reactie was evenwel wisselend van dag tot dag, wat voor het criterium der leverinsufficientie een zekere onzekerheid geeft. Zij gebruikten dezelfde methode

die ook Craincianu en Popper toepasten.

Segeth vindt 46 % positief (Vignes).

Neemt men door de aanwezigheid van urobiline in de urine een leversinsufficientie aan, dan kan men door vergelijking der quantitatieve hoeveelheden in urine en faeces nagaan of de insufficientie absoluut of relatief is. Bij relatieve insufficientie zou toch de hoeveelheid urobiline in de faeces eveneens vermeerderd zijn (zie *van Spengler)*. In verband met een vermeerderde haemoglobine destructie zou dit bij gravidae van belang zijn, om na te gaan.

De proef waarbij urobilinurie wordt opgewekt door het toedienen van feltauri siccum per os, vindt weinig aanhangers.

Volgens *Retzlaff* wisselt deze proef ook bij gezonden sterk en *Matthes* verklaart haar voor niet bruikbaar.

Glucose. Wat de glucose betreft heeft men niet zoo zeer de spontane glucosurie op het oog, als wel de zoogenaamde alimentaire glucosurie, die te voorschijn treedt, na het gebruiken van b.v. 100 Gram glucose per os. Men is geneigd, wanneer dit verschijnsel optreedt, te denken aan een stoornis in de leverfunctie, waarbij de glucose onvoldoende wordt vastgelegd. Zoo eenvoudig is het evenwel niet. Verschillende onderzoekers (*Frank* en *Nothmann,* in ons land *Foyer*) vonden bij zwangeren, na glucose gebruik, het bloedsuikergehalte niet verhoogd en beschouwen de glucosurie als uiting van een vermeer-

derde doorlaatbaarheid van de nier, die zelfs in de eerste maanden der graviditeit diagnostische waarde heeft. *Höst* (Lancet 1925) maakt uit zijn onderzoekingen na het gebruik van 50 Gr. glucose nuchter, de gevolgtrekking, dat in de eerste zwangerschaps-maanden de glucosurie veroorzaakt wordt door hyperglycaemie, maar, dat zij in de latere maanden van renalen oorsprong is.

Het bloedsuikergehalte van zwangeren schommelt wel om de norm. Spontaan komt vaak een weinig glucose in de urine voor; in de latere maanden soms lactose.

Glucosurie kan evenwel op zoo verschillende oorzaken berusten, waarbij zeker de vermeerderde doorlaatbaarheid van de nier, de veranderingen in de organen met interne secretie, de behoeften van de vrucht een rol kunnen spelen, terwijl tevens spieren en weefsels de glucose moeten kunnen vastleggen, dat noch spontane noch „alimentaire" glucosurie ons zonder meer op een leverfunctiestoornis kunnen wijzen.

Laevulose en galactose. Na de glucose komen wij op deze twee stoffen, waarmede ook talrijke proeven zijn genomen, overeenkomstig die, welke met glucose zijn beproefd. De opmerking mag hier zeker gemaakt worden, dat het feit, dat deze stoffen, wanneer ze, na in een bepaalde hoeveelheid ingenomen te zijn, zich in de urine vertoonen, alleen maar kan wijzen op weinig reservekracht van de lever, waarbij de normale functie nog wel goed kan verloopen.

Verminderde tolerantie voor laevulose bestaat, volgens

het leerboek van *Matthes,* bij afsluiting van den ductus choledochus door een steen en bij icterus katarrhalis; wisselend is het verschijnsel bij levercirrhose en lever lues, verder bij acute infectieziekten. *Burgerhout* vond daarentegen in de kliniek van Pel geen merkbaar verschil tusschen de laevuloseassimilatie bij leverziekten en bij andere ziekten.

Bij zwangeren vonden b.v. *Neu* en *Keller* (1913), na 100 Gram laevulose per os, deze in de urine aanwezig, terwijl volgens *Strausz* bij gezonden dit slechts in 12 % het geval is. *Neu* en *Keller* vonden, na 60 Gram laevulose bij op één na alle gevallen een verhooging van het bloedsuikergehalte, welke bij niet-gravidae niet was te vinden. Hun proeven vonden plaats bij zwangeren, zonder complicaties. Zij concludeerden tot een zekere labiliteit in de laevulose assimilatie tijdens de graviditeit; of dit aan de lever ligt vinden zij een vraagteeken.

Ook *Heteny* en *Liebmann* vinden de laevulosurie bij zwangeren in alle gevallen, na 100 Gram laevulose. Zij vermelden naast overeenkomende resultaten ook personen, die er een andere meening op na houden. Zij vinden echter het bloedsuikergehalte niet verhoogd en beschouwen de laevulosurie als renaal. Dat zij vaker en gemakkelijker voorkomt dan de glucosurie, verklaren zij, door het aannemen van een lagere drempelwaarde in de nier voor laevulose dan voor glucose. Zij vermeldden bovendien ook reeds, dat *Gottschalk,* door herhaalde bepalingen, een glycaemiecurve maakt en dan in sommige gevallen wel verhooging van het bloedsuikergehalte vindt. Wil men

aannemen, dat de lever er wat mee te maken heeft, dan moet het verhoogde bloedsuikergehalte door nauwkeurige proeven vast staan.

Wat het galactose onderzoek betreft, dit dient in de urine quantitatief plaats te vinden, na het opnemen van 40 Gram galactose. Opgaven van dit onderzoek bij zwangeren bezit ik niet. *Pel* geeft op, dat alimentaire galactosurie kan voorkomen bij ziekte van Basedow, neurasthenie en andere neuroses, enteroptose, enz.

Roch ging de leverziekte na door het toedienen van 2 m.Gr. *methyleenblauw* per os. De normale lever is in staat deze hoeveelheid vast te houden, bij leveraandoeningen, speciaal parenchymateuse, verschijnt de blauwe kleurstof na verloop van eenige uren in de urine. Deze proef werd door mij bij eenige zwangeren in de laatste maand der graviditeit, waarbij zoowel urobilinurie aanwezig was, als de reactie van Hay positief was, uitgevoerd en in alle 4 gevallen negatief gevonden.

De uitscheiding van *urinezuur* levert geen directe aanknoopingspunten voor een leverinsufficientie. De nukleoproteiden toch worden bij den mensch voor het grootste deel als ureum uitgescheiden. *Roger* zegt, dat bij de verbranding van nukleoproteiden waarschijnlijk zoowel ureum als urinezuur ontstaan. Uit onderzoekingen, waarbij urinezuur werd ingespoten, welke nagenoeg quantitatief werd uitgescheiden, concludeert hij, dat in het

menschelijk lichaam het urinezuur niet verder wordt afgebroken.

Bar vond het gehalte aan urinezuur bij multiparae normaal, bij primiparae verhoogd.

Kreatine en kreatinine. *Van Hoogenhuyze* en *ten Doesschate* gingen bij hun onderzoekingen over dit onderwerp uit van het standpunt, dat het kreatine in de lever wordt omgezet in kreatinine, hetwelk in de urine wordt uitgescheiden. Bij stoornis in de leverfunctie verschijnt kreatine als zoodanig in de urine (kreatine-vrij dieet). b.v. bij levercarcinoom, daarentegen niet bij maagcarcinoom. Bij ecclampsie en dreigende ecclampsie vonden v. H. en t. D. duidelijk kreatine in de urine; bij gezonde zwangeren ook, maar minder in verhouding tot de hoeveelheid kreatinine. Volgens hen is het samengaan van leverbeschadiging in het eerste geval, met verandering in de kreatinestofwisseling, een nieuw bewijs voor de hypothese van de omzetting van kreatine in kreatinine in de lever. Het feit, dat bij gezonde zwangeren kreatine is gevonden pleit voor een stoornis in de leverfunctie, tijdens de normale graviditeit.

Onder invloed van inanitie, bij koortsende ziekten, bij diabetes, bij intoxicaties met phosphor is de kreatine-uitscheiding vermeerderd. *Roos van den Berg* citeert bovendien de ziekte van Basedow, de acromegalie, de ziekte van Adisson als gevallen, waarbij kreatine in de urine verschijnt. De omzetting van kreatine in kreatinine in de lever schijnt gebonden aan de aanwezigheid van glyco-

geen; honger doet kreatine verschijnen; door toedienen van koolhydraten verdwijnt het weer.
Pekelharing en *van Hoogenhuyze* vonden kreatine bij een hongerende hond ingespoten, als zoodanig in de urine terug; bij een goed gevoede hond was het voor 't grootste deel in kreatinine omgezet. Dit zou verklaren, waarom bij stoornissen in de glycogeenvorming, als diabetes, phosphorintoxicatie, leveraandoeningen en speciaal levercarcinoom, kreatine in de urine komt. *Roos van den Berg* komt in zijn dissertatie tot de conclusie, dat vrouwen met verschijnselen van zwangerschapsvergiftiging geen verschil vertoonen, wat kreatine-afscheiding betreft, met zwangeren zonder intoxicatie-symptomen en hij haalt o.a. *Heynemann* en *Hedley* aan die overeenkomstige resultaten vonden.

Dat kreatinurie tijdens de zwangerschap optreedt, daarover heerscht wel eenstemmigheid. Een stoornis in de leverfunctie is daarvoor echter niet noodig. Volgens R. v. d. Berg is het n.l. zeer goed mogelijk, dat er verband bestaat tusschen tonusverhooging van de baarmoederspier in de zwangerschap en het optreden van de kreatinurie. Hij vindt dit laatste bijv. zeer veel bij acuut hydramnion. Bovendien kan geringere tolerantie van de lever voor suiker, wat geen functie-stoornis behoeft te zijn, maar ook een doelmatige functie-verandering kan wezen, evenals veranderingen in schildklier, hypophyse en bijnier, naar zijn meening, van invloed zijn.

De toxiciteit der urine. Deze wordt, volgens de

methode van *Bouchard* bepaald, door het inspuiten van urine in een vena van een konijn, tot het dier sterft. Deze toxiciteit wordt verhoogd opgegeven bij alle chronische leveraandoeningen (cirrhose, carcinoom, tuberculose, sommige vormen van chronische icterus — niet bij de hypertrophische levercirrhose van Hanot, waar de levercellen in tact zijn —). Het op de aangegeven wijze bepalen van de toxiciteit, wordt weinig meer toegepast. In het Leerboek van *Treub* wordt vermeld, dat de resultaten niet overeenstemmend zijn. Bovendien vermeldt *Treub*, dat, wanneer de toxiciteit wordt bepaald door den temperatuur verlagenden invloed bij injectie in de peritoneaalholte, deze in en buiten de normale zwangerschap dezelfde is. Tijdens de baring en bij toxicosen zonder ernstig nierlijden is zij vermeerderd. (R. Franz).

Glucuronzuur. De functie van de lever wordt bovendien beoordeeld aan het vermogen glucuronzuur te vormen. Om dit na te gaan wordt een stof toegediend, die zich aan glucuronzuur bindt en wel wordt kamfer hiervoor speciaal gebruikt. (per os o.5 Gram in gelat. kapsel of injectie van 1 c.M3. 10 % kamferolie). Bij den normalen mensch stijgt daarna het gehalte aan glucuronzuur in de urine van 0.04 % tot 0.08 %. Een normale stijging is 0.04 tot 0.1 %. Bij leverinsufficientie is deze stijging minder, bij ernstige vormen nul. Voor dat men deze proef kan nemen, moet eerst de doorlaatbaarheid van de nier worden nagegaan, met behulp van methyleenblauw of indigokarmijn.

Bij verschillende leveraandoeningen zijn de uitkomsten positief, b.v. bij atrophische levercirrhose, in latere stadia van icterus katarrhalis, verder o.a. bij pneumonie even voor de crisis. (zie Roger).

R. Jean ging de proef na bij zwangeren. Hij vond het volgende:

	vermeerdering glucuronzuur in de urine			
	normaal	voldoende	zwak	± negatief
20 norm. zwangeren	4	14	2	0
20 pathol. „	0	1	6	13

Van deze laatste 20 hadden 10 „troubles gastriques", 10 albuminurie met oedemen. De conclusie is, dat van de zwangeren met albuminurie en sterke emesis twee derde een manifeste leverinsufficientie hebben. Voor de normale zwangere volgt uit deze proef zeker geen onvoldoende leverwerking.

De *ketolichamen* ontstaan normaliter in de lever bij de verbranding van vetzuren met een even aantal C. atomen en uit eenige amino-zuren: leucine, tyrosine en phenylalanine. In de urine verschijnen zij echter alleen, wanneer de beschermende functie van de lever, die samenhangt met zijn glycogeen gehalte, wegvalt. *Snapper* toonde aan, dat de nier ook belangrijke oxydeerende functies kan vervullen, zooals uit de verbranding van β oxyboterzuur blijkt. Ook hier heeft men dus weer aan de nier te denken.

Bij glycogeenarmoede kunnen de ketolichamen in de urine komen en dit is bijv. het geval bij zwangeren, die veel braken. Volgens *Audebert* is het voorkomen van acetonurie anders exceptioneel.

Daarentegen zegt *Roger,* dat de leverstoornissen van zwangeren 't frequente voorkomen van acidose in de zwangerschap verklaren. Hij voegt hier evenwel aan toe: vóóral, wanneer de zwangerschap gecompliceerd is met emesis of ecclampsie, waardoor hij weer veel van het belang van de eerste verklaring terugneemt.

Aminozuren. Het gehalte der urine aan aminozuren schijnt vermeerderd te zijn, tijdens de zwangerschap *(van Leersum, Abderhalden).* De conclusie te trekken dat dit berust op een onvolledige afbraak der aminozuren in de lever, is daaruit niet direct gerechtvaardigd. Procentsgewijze vergeleken bij de geheele hoeveelheid uitgescheiden stikstof vond *van Leersum* vermeerdering van de aminozuren. Evenwel bestaat bij de zwangere stikstof retentie. Ook absoluut is de aminozure stikstof, door hem gevonden, niet veel hooger dan buiten de graviditeit. Na giften glycocoll, die normaliter omgezet zouden worden in ureum (Glaessner), vond hij soms wat stijging, maar ook wel daling van het gehalte der aminozuren in de urine. *Vignes* wijst er op, dat na bloedingen, herstel van zware ziekten, wanneer het lichaam behoefte heeft aan aminozuren om weer op te bouwen, een grooter quantum daarvan in het bloed circuleert en een amino acidurie bestaat, belangrijker dan normaal. De groei van het

foetus moet daarom bij de vermeerderde amino-acidurie van zwangeren zeker in aanmerking worden genomen.

De *stikstofuitscheiding* is tijdens de zwangerschap iets verminderd. De uitscheiding van ammoniak schijnt vermeerderd; procentsgewijze is er meer ammoniakale stikstof aanwezig.

Didier en *Philippe* vonden in 6 van de 7 gevallen de constante van Maillard: $\frac{\text{ammoniakale N}}{\text{ammoniakale N} + \text{ureum N}}$ verhoogd (in 3 van deze gevallen was ook de proef van Widal positief). De vermeerdering van de ammoniak wijst niet op een onvoldoende zijn van de omzetting van ammoniak in ureum, maar geeft eerder aan een meerdere binding van ammoniak aan bepaalde zuren (acidose). Toegevoegd ammoniak kan normaal worden omgezet in ureum; bicarbonas natricus vermindert het ammoniakgehalte. Welke de stofwisselingsproducten dan zijn, welke ammoniak bindt, is een andere vraag.

Het is niet de bedoeling geweest in het bovenstaande naar volledigheid te streven, daar dit in een kort bestek niet mogelijk is. Wel is het het doel geweest te doen uitkomen, dat leverfunctie-onderzoek in 't algemeen en in 't bijzonder nog bij zwangren, op talrijke moeilijkheden stuit. De waarde van vele onderzoekings-methoden blijkt dubieus en het aantoonen van een leverinsufficientie bij een normale zwangerschap volgt uit het hier aangehaalde in geen geval overtuigend en vaststaand.

2de HOOFDSTUK.

GALZUREN EN DE REACTIE VAN HAY.

De galzuren zijn een stofwisselingsproduct, hetwelk zeer zeker in nauw verband staat met de lever, daar het bij voortduring in de langs den ductus hepaticus afgevoerde uitscheidingsproducten van de lever aanwezig is. In de gal bereiken de galzuren normaliter hun hoogste concentratie, maar ook in bloed en urine komen zij voor. De vraag is nu, onder welke omstandigheden dit laatste plaats vindt, of hier een pathologische beteekenis aan te hechten is en in 't bijzonder, of de reactie van Hay geschikt is de galzuren in de urine aan te toonen. Welke waarde de reactie van Hay bij zwangeren heeft, vindt zijn bespreking in t volgende hoofdstuk.

De *reactie van Hay* is een proef welke zeer eenvoudig is uit te voeren. Zij bestaat daarin, dat men poeder van zwavel voorzichtig op het oppervlak van de urine strooit, er voor zorgende, dat geen zwavelkorreltjes den vaatwand raken. De reactie wordt negatief genoemd, wanneer de zwavel in kleine hoopjes op het oppervlak blijft liggen, juist zooals zij werden opgestrooid; positief is zij, wanneer de zwavelkorreltjes zich langzaam vanuit deze hoopjes, als een dun vliesje, over het urineoppervlak uitsprei-

den, terwijl tegelijkertijd een deel der zwavel in de vloeistof uitzakt. Nu is het niet onverschillig welke zwavelsoort men gebruikt. *Herman Müller* zegt, dat sulfur crudum sublimatum 10 maal gevoeliger is dan sulfur praecipitatum en sulfur depuratum. De aard van het te gebruiken materiaal is dus zeker van invloed. Andere voorschriften zijn, dat de urine versch moet zijn en gefiltreerd. Door lang staan kunnen n.l. omzettingen in de urine plaats vinden, die de oppervlaktespanning beinvloeden en verontreinigingen kunnen hierin ook veranderingen te weeg brengen.

En de oppervlakte spanning der urine is het juist, waarom het bij deze proef te doen is. Het al of niet uitspreiden en uitzakken van de zwavel hangt toch alleen maar af van den weerstand, dien het oppervlak der urine biedt, zooals in het volgende nog nader zal blijken.

Hieruit volgt onmiddellijk, dat de reactie nooit *specifiek* is op galzuren, aangezien toch de galzuren de neiging tot verlaging van de oppervlaktespanning van de vloeistof, waarin zij zijn opgelost, met verschillende andere stoffen gemeen hebben.

Kan desalniettemin de reactie toch goed zijn, omdat de andere stoffen, die een soortgelijke werking hebben, practisch niet in aanmerking komen? Gaan wij de desbetreffende onderzoekingen na, dan vinden wij allereerst de publicaties van *Frenkel* en *Cluzet,* die in 1901 de aandacht op de reactie van Hay vestigden. Reeds in 1886 was zij door *Matthew Hay* beschreven als reactie op galzuren. *Frenkel* en *Cluzet,* die de reactie leerden ken-

nen in de kliniek van *Eichhorst,* pasten haar sedert 1887 toe bij icterische patiënten en vonden haar van groote gevoeligheid. Ook zij geven reeds aan dat bloem van zwavel voor de proef het meest geschikt is; andere poeders als talk, meel, kaolien, tannine, lycopodium, kaliumuraat zijn absoluut ongeschikt. Sommige vallen altijd in de vloeistof uit, andere blijven steeds aan de oppervlakte. Stoffen, die de zwavel niet aan de oppervlakte doen blijven, zijn o.a.: sterk salpeterzuur, verdund azijnzuur, trichloorazijnzuur, aceton, aethylacetaat, formaldehyde, benzine, toluol, xylol, petroleum, phenol en phenolwater, anilinewater, aethylacohol, acetylalcohol, amylalcohol, aether, chloroform, geconcentreerde kalioog, zeepoplossing.

Aether, aethylalcohol, azijnzuur, phenol bij de urine gevoegd, doen de zwavel zinken.

Honderden malen konden zij constateeren, dat bij normale urine de zwavel niet uitzakt en dat „toute urine ictérique donne la réaction de Haycraft". (Zij gebruikten den naam Haycraft, omdat hun de juiste oorsprong der reactie onbekend was). Soms is de reactie van Gmelin twijfelachtig, terwijl die van Haycraft positief is.

De oppervlaktespanning der vloeistoffen bepalend, door middel van de stijghoogte in een capillaire buis, vonden zij, dat alle vloeistoffen, die de zwavel niet laten uitzakken, een oppervlaktespanning bezitten, hooger dan 50 dyn c.M2.

Die, waarbij de zwavel wel uitzakt, hebben een oppervlaktespanning, lager dan dit bedrag. De grensgevallen geven een twijfelachtige reactie.

Reeds onder normale omstandigheden is de oppervlaktespanning van urine lager dan die van water. Het nauwkeurig meten van de oppervlaktespanning kan geschieden óf met behulp van een capillaire buis, door te meten hoe hoog de vloeistof hier in opstijgt, óf door het gebruiken van een stalagmometer, waarvan een eenvoudige vorm in een volgend gedeelte besproken wordt.

Water van 16° C. heeft een oppervlaktespanning van 75 dyn c.M2. *W. D.* en *F. G. Donnan* geven op dat de temperatuur slechts weinig invloed heeft op de oppervlaktespanning.

Wel vinden zij die oppervlaktespanning wisselend bij normale personen in 24 uur urine. Wanneer zij deze uitdrukken in procenten van de opp. sp. van zuiver water, vinden zij bijv. de waarden in de volgende tabel aangegeven, waarbij de bovenste rij cijfers het soortelijk gewicht der urine aangeeft:

s. g.	1026	1026	1022	1016	1033	1018
opp. sp.	90.3 %	89.7 %	91 %	93.2 %	90.2 %	95.6 %

Bij eenzelfde persoon wisselde de oppervlaktespanning van 82.4 % tot 93.6 %. Meestal gaat hoog soortelijk gewicht samen met lage oppervlaktespanning en omgekeerd.

Uit deze cijfers volgt, juist zooals *Frenkel* en *Cluzet* verklaarden, dat bij urine van normale personen de reactie van Hay niet positief is. Verschillende onderzoekers hebben nu nagegaan, onder welke omstandigheden de reactie van Hay wel positief was. Dat dit bij de aanwezigheid van galzuren het geval is, zij vooropgesteld.

Een positieve reactie van Hay kan men krijgen, nadat

bepaalde stoffen in het lichaam zijn gebracht, door bijzondere stoffen, die in de urine aanwezig zijn en bij verschillende ziektetoestanden. Laten wij dit achtereenvolgens nagaan:

I. *Stoffen die in het lichaam gebracht de reactie van Hay positief maken.*

a. alcohol. Bij gezonde personen zijn eerst sterke alcoholgiften hiertoe in staat; bij leverzieken daarentegen reeds geringere (Matthes). *Herman Müller* vond bij leverzieken 3 d.L. rooden wijn vaak reeds voldoende, om de proef positief te doen uitvallen. Opgemerkt moet worden, dat de alcohol niet in een zoodanige concentratie in de urine verschijnt, dat hierdoor de oppervlaktespanning voldoende daalt; laesie van de lever zou ook hier de oorzaak zijn.

b. chloroform en aether. Na narcose met deze stoffen is de reactie van Hay positief, zooals ik ook zelf herhaaldelijk kon vinden. Ook hier zijn het niet deze stoffen als zoodanig, die de bedoelde urineverandering geven, maar wordt wederom de lever als tusschenschakel gedacht. Eenige van mijn eigen voorbeelden mogen hier volgen.

1. 3 dagen na chlooraethyl aethernarcose, wegens cystoma ovarii, reactie van Hay sterk +.

2. 3 dagen na soortgelijke narcose, operatie wegens adhaesies in cavum Douglasi: reactie van Hay vrij sterk +.

3. 10 dagen na operatie wegens cystoma ovarii: Hay —.

4. 10 dagen na operatie van Doleris: Hay —.

5. 8 dagen na operatie l. ovariaalcyste: Hay —.

Bij afwijkingen, die op zich zelf beschouwd geen aanleiding geven tot het positief worden der reactie van Hay, vindt men deze dus wel positief gedurende eenige dagen na de plaats gehad hebbende narcose.

c. santelolie, copaivabalsem, cubebe, terpentijn. Deze stoffen geven, volgens *Langevin* en *Brulé,* een sterke verlaging van de opp. sp. der urine. De zwavel valt sneller dan zij ooit zagen, bij urine, rijk aan galzure zouten.

d. salicyl. Dit geeft in 1 % oplossing positieve Hayreactie en gaat als medicament in de urine over. *Brulé* zegt wel, dat bij patiënten met acuut gewrichtsrheuma de recatie van Hay al vaak positief is, vóór de salicylbehandeling, zoodat de salicyltoediening hier niet van invloed behoeft te zijn, te meer, daar bij andere patiënten met salicylgebruik, geen zwavelpraecipitatie plaats vindt.

Toch lijkt het mij gewenscht, met het gebruik van salicyl eenigszins rekening te houden.

II. *Stoffen, die in de urine voorkomend, de oppervlaktespanning verlagen, resp. de reactie van Hay positief maken.*

Neuberg zegt in zijn boek over urineonderzoek: „laat men bloem van zwavel op het oppervlak van urine vallen, dan zinkt deze op den bodem, wanneer de urine galzuren of *zeep* bevat". Daar zeep de oppervlaktespanning sterk verlaagt, moet op de afwezigheid daarvan dus terdege gelet worden.

Verder geeft *Neuberg* op, dat de zwavel ook zinkt,

wanneer de urine azijnzuur, alcohol, aether, terpentijn, benzolderivaten phenol, toluol, anilineverbindingen, zeepen of lagere vetzuren bevat. De afwezigheid van deze stoffen is meestal wel duidelijk.

Aceton vermindert de opp. sp. slechts weinig, eveneens eiwit; te weinig om de reactie van Hay positief te maken.

Oppervlaktespannings-verlaging geven verder nog minerale zuren (H.Cl., H.Br., enz.),oxaalzuur, citroenzuur, vetzuren, oxyzuren, N.H3., chloroform, alcoholen, aldehyden en aminen, esters, harsen, looizuur, lijmachtige stoffen, albumosen en peptonen, olijfolie, mastix en saponine. Vele hiervan zijn bij het urineonderzoek gemakkelijk uit te sluiten.

Hermann Müller deed betreffende de reactie van Hay een uitgebreid onderzoek. Hij toonde aan, dat ammoniak, ureum, urinezuur, kreatinine, hippuurzuur, oxaalzuur, kaliumphenolsulf, NaCl, phosphaten, KCl, CaCl2, MgCl2, Na2HPO4, H3PO4, Na2 CO3, H2 SO4, HCl en uraten, dus de stoffen uit de normale urine geen van alle in staat zijn in de voorkomende concentratie de reactie van Hay positief te maken.

Van de pathologische urinebestanddeelen vond hij, dat dextrose, laevulose, galactose, arabinose, suiker, eiwitten, indol en purinestoffen geen positieve Hay-reactie veroorzaken.

1 % Pepton (Witte)	geeft wèl	positieve	reactie,	0.6 %	niet meer
2 0|00 Glycocoll	„ nog	„	„	0.5 0|00	„ „
1 % Phenol	„ zwak	„	„	0.5 %	„ „
2 % Boterzuur	„ „	„	„	1 %	„ „

Hierbij wordt glycocoll genomen als type van aminozuur. Werken andere aminozuren op dezelfde wijze, dan zouden volgens *Müller* deze het eerst een stoornis kunnen geven in het bewijs, dat de reactie van Hay levert, op de aanwezigheid van galzuren. Volgens hem zijn de verhoudingen evenwel zoo, dat bij hooge concentraties van aminozuren ook galzuren voorkomen, omdat beide bij leverziekten worden waargenomen. In het vorig hoofdstuk werden evenwel ook andere oorzaken voor aminoacidurie besproken.

Ook de colloide en semi-colloide stoffen spelen een rol, in verband met de opp. sp., welke zij verminderen. Uitvoeriger vindt men hierover in het verdere gedeelte iets meegedeeld.

III. *Ziektetoestanden die de reactie van Hay positief maken.*

Matthes zegt hierover eenvoudig, dat bij gezonde lever de proef negatief is, uitgezonderd na groote alcoholgiften; bij zieke lever daarentegen positief.

Pel verklaarde van de reactie van Hay, dat zij soms overtuigend duidelijk was, maar dat zij daarentegen in andere gevallen bij leverziekten in den steek liet, waar zij toch met veel grond kon worden verwacht.

Müller geeft op, dat de reactie positief werd gevonden bij levertumor, stuwingslever, infectieuse of katarrhale icterus, levercirrhose en chlolelithiasis; daarentegen negatief bij infectieziekten, hart-, nier-, bloed- en zenuwziekten, tumoren en stofwisselingsziekten.

Bij haemolytische icterus en pernicieuse anaemie is de reactie negatief.

Lepehne en *Ruhrman* vonden bij de levergezonden de proef van Hay steeds negatief, met de opmerking evenwel, dat, wanneer de proef positief was, ook een verborgen leverinsufficientie in het spel was, welke later bleek. Bij duidelijke leverziekte is volgens deze onderzoekers de proef steeds positief.

Erik Holm (Hospitalstidende 1924 ref. N.t.v.G. 1925 I) paste de reactie toe bij verschillende gevallen van ziekten van de lever en van de galwegen. Steeds vond hij ook urobiline of galkleurstof, als de reactie positief was.

Hans Simon vond in tegenstelling met anderen de proef ook vaak positief bij gezonden, terwijl zij negatief bleek te zijn bij verschillende zware leverziekten. In 6 gevallen met zware decompensatio cordis, stuwingsorganen, oedemen en ascites was de reactie negatief, deels onregelmatig positief. Ook *Lepehne* vond bij stuwingslever geen positieve Hay. Verder vond *Simon* bij 1 levercarcinoom steeds positieve reactie, bij een maagcarc. eveneens, bij een ander carcinoom met ascites afwisselend pos. en neg. Bij levercirrhose was volgens *Simon* de Hay'sche reactie niet steeds positief, wat *Lepehne* ook niet vond, maar *Müller* wel. Verder zag *Simon* bij 21 gevallen van lichte appendicitis 11 maal Hay positief. Bij normale personen vond *Simon* de reactie van Hay soms positief, soms dagelijks of zelfs per uur wisselend. Hij zegt dan ook: „houden wij de uitscheiding van galzuren voor pathologisch, dan is het waarschijnlijk, dat de

Hay'sche reactie door andere stoffen veroorzaakt wordt". Hij vindt het waarschijnlijker eiwitafbraakproducten of andere onbekende stoffen aan te nemen dan slechts overwegend galzuren.

Bizondere waarde wordt aan de proef van Hay gehecht door*Brulé*. Volgens *Brulé* zijn er verscheiden lichte aandoeningen van de lever, die gepaard gaan met uitscheiding van galzuren, hetwelk hij beschouwd als een feit, dat lang miskend is gebleven. Sluit men enkele dingen uit (alcohol, santelolie, enz.), dan houdt *Brulé* het praecipiteeren van de zwavel voor een als zeker aan te nemen bewijs voor de aanwezigheid van galzuren, ook wanneer hij de reactie vindt bij infectieziekten, als bijv. een pneumonie.

Strijd heeft men gevoerd over de vraag of galzuren en galkleurstoffen steeds gelijktijdig aanwezig zijn; of de „retention pigmentaire" steeds gecombineerd gaat met de „retention saline" en omgekeerd. Volgens *Brulé* en *Garban* is voor het aannemen van „un ictère dissocié au profit des sels biliares" noodig, dat de urine noch galkleurstoffen noch urobiline bevat. Behalve urobiline kunnen ook nog andere pigmenten aanwezig zijn, van bilirubine afgeleid. Absoluut gelijke omstandigheden schijnen voor galkleurstof en galzuur niet te gelden, want *Lepehne* vond bij icterus de galzuren vaak afwezig of slechts in geringe mate aanwezig.

Chauffard en *Gouraud* vonden bij 50 urines van niet icterische patiënten 20 maal een positieve reactie van Hay. Bij deze was ook de reactie van Salkowski positief.

Hun conclusie was dan ook in 1901, dat de reactie van Haycraft „débarrassée de ses causes d'erreur (est) une réaction constante et une réaction spécifique, des principes biliaires, daus l'urine humaine".

Borchardt bepaalde de oppervlaktespanning door het meten van de druppelgrootte. Hij vond deze bij normale personen niet beneden zekere waarde. Komt zij daar beneden, dan neemt hij galzuren aan, (of albumosen en peptonen c.s.) ook al neemt hij nog geen positieve reactie van Hay waar. Op deze wijze onderzoekende, vindt hij, dat nooit galzuren ontbreken, wanneer galkleurstoffen aanwezig zijn.

Uit het voorgaande is te concludeeren, dat de meeste onderzoekers bij normale personen geen reactie van Hay positief vinden, dat daarentegen de reactie vaak positief is bij leverziekten en ook wordt waargenomen, waar een leverbeschadiging tot de mogelijkheden gerekend kan worden (appendicitis, pneumonie), althans niet geheel is uit te sluiten.

Van belang zijn de waarnemingen van *Gilbert, Chabrol* en *Benard.*

Stellen zij de oppervlaktespanning van water op 1000, dan vonden zij:

opp. sp. 700—850. bij 34 personen, waarvan 31 = 90 % een bewezen leverziekte hadden terwijl de 3 andere waren een pneumonie en een scarlatina met urobilinurie en een typhus;

opp. sp. 850—900. bij 15 personen, waarvan 9 = 60 % met manifeste laesie van de lever;
opp. sp. 900—1000 bij 50 personen, waarvan 16 = 32 % verdacht waren van een leverbeschadiging.

Zij beschouwen de daling van de oppervlaktespanning tot ± 850 en zekerder nog beneden dit bedrag „un élément précieux pour depister la présence des sels biliares dans une urine". Zij vonden dit evenwel niet steeds bij leverziekten, maar ook bij foie cardiaque en veneuse cirrhose. Dat bij hooger opp. sp. geen „cholurie saline" bestaat, willen deze onderzoekers zeker niet direct ontkennend beantwoorden.

De oppervlaktespanning der urine kan natuurlijk dalen, zonder dat dit tot een positief worden der reactie van Hay aanleiding behoeft te geven.

Dit is b.v. het geval bij sommige nierziekten (Neuberg). *Nicolai* geeft in zijn proefschrift een heele reeks waarnemingen op van ziekten, waarbij de opp. sp. verlaagd werd gevonden. Sterk is dit bijv. bij een tuberculose met amyloide ontaardingen en positieve urobilinurie, bij lymphogranuloma malignum met mediastinaal en mesenteriaaltumor, koorts en pleuraexudaat, bij diabetes met aceton, bij glomerulonephritis (temp. 38°), cholelithiasis, icterus katarrhalis, carcinoma hepatis, pneumonia crouposa, influenza acute, angina met hooge koorts. Bij pernicieuse anaemie is soms de opp. sp. verlaagd, ook bij een enkel geval van long t.b.c. (diazo positief). Bij hartgebreken vond *Nicolai* de opp. sp. bepaald door het druppelgetal

normaal, bij decompensatie wel iets grooter, maar hij vindt dit zeer waarschijnlijk een gevolg van de aanwezige albuminurie.

Adlersberg zegt in zijn verhandeling in de Wiener Klinische Wochenschr. 1925 dat 't van belang is de oppervlaktespanning der urine herhaalde malen per dag te bepalen en hiervan een curve te maken. Ook bij normale personen komen dalingen in de opp. sp. voor; de curve is dan 't spiegelbeeld van die betreffende het soortelijk gewicht. De maaltijden en de tijd waarop deze gebruikt zijn zijn van belang. Bij leverziekten (veranderingen in het parenchym en ook bij zware icterus op mechanische oorzaken berustend) krijgt men een laagliggende opp. sp. curve die weinig schommelingen vertoont welke ook bij het s. g. niet optreden (isostalagurie en isosthenurie). Beginnende carcinomen onderscheiden zich niet van den norm, zwaardere vormen onderscheiden zich nauwelijks van de zware leverziekten; de isostalagurie is evenwel niet steeds vergezeld van isosthenurie. Tuberculose gedraagt zich als carcinoom; de grootste daling bij niet leverzieken trof hij aan bij M. Basedow, waar pathologische eiwitafbraakproducten de oorzaak kunnen zijn. Bij leverzieken komen in de eerste plaats galzuren, maar mogelijk ook eiwitafbraakproducten in aanmerking; bij carcinoom zijn deze laatste o.a. aangetoond door *Salomon* und *Saxl, Weisz* e.a.

Wanneer wij nu even naar de normale urine terugkeeren, dan hebben wij hier reeds een opp. sp. te zien gekregen, die lager was dan die van water. Is het nu

misschien mogelijk, door na te gaan, welke de oorzaak hiervan is, tot een conclusie te komen voor de oorzaak der verlaging in extra mate, onder ziekelijke of bizondere omstandigheden? Ook dit blijkt niet eenvoudig te zijn.

Frenkel en *Cluzet* deden in 1901 onderzoekingen over de oppervlaktespanning van urine. Hierbij vonden zij, dat de anorganische urinebestanddeelen de tensie verhoogen van 0.080 tot 1.883 dynes c.M2. Door aftrekking maakten zij nu de conclusie, dat de verlaging veroorzaakt wordt door de organische bestanddeelen. Onder deze organische zijn eenige, naar hun meening pathologische, die een grooteren invloed hebben dan de andere normaal aanwezige. Dit zijn dan bijv. de galzure zouten en andere analoge stoffen.

Belangrijk is voor deze kwestie de dissertatie van *A. C. Nicolai* (1923). *Nicolai* bestudeerde het electrisch ladingsverschijnsel der urine, waarop ik hier niet nader zal ingaan. Wel echter op de door hem bereikte resultaten. Hij vond n.l. absoluut parallelisme tusschen dit ladingsverschijnsel en de oppervl. spanningsverlaging. Steensma had gevonden, dat de opp. sp. verlagende stof absorbeerbaar was aan dierlijke kool en daaruit op te lossen in alcohol. Toevoegen van zuur deed deze stof in meerdere mate vrijkomen, terwijl zij niet te destilleeren is. Zij is niet neer te slaan door zilvernitraat of basisch loodacetaat, hetwelk alle kleur en reukstoffen praecipiteert. De oppervlaktespanning verlagende stoffen noemt *Nicolai* met *Bechold* stalagmonen. Door 2 maal filtreeren over een koolfilter, uittrekken van 't gedroogde filter met alcohol

96 %, afdampen van de alcohol en toevoegen van een weinig water, verkreeg *Nicolai* een vloeistof met zoete geur en van lichtbruine kleur, door hem „stalagmonen-vloeistof" genoemd. Deze stalagmonenvloeistof vertoonde geen reductievermogen en draaide het polarisatievlak niet. Ook uit het bloedserum maakte hij stalagmonen vloeistof. De stalagmonen zijn oplosbaar in alcohol, maar onoplosbaar in aether.

Nicolai concludeert, dat de stalagmonen waarschijnlijk behooren tot het gebied der colloiden of semi-colloiden, daar deze de oppervlaktespanning verlagen en gemakkelijk aan kool absorbeeren. Bovendien blijkt uit zijn onderzoek, dat de bekende kristalloide bestanddeelen der urine in geen enkel opzicht een rol kunnen spelen. Evenwel zegt hij ook, dat de tot nu toe bekende colloiden of semi-colloiden niet aan de noodige eischen voldoen. Wanneer *Nicolai* verschillende ziekten nagaat, constateert hij, dat daar, waar verhoogde eiwitafbraak aangenomen mag worden, verlaging van de opp. sp. der urine in belangrijke mate wordt aangetroffen, waaruit voor hem vanzelfsprekend volgt, dat de normale stalagmonen celeiwit-afvalproducten zijn.

Icterus en leverziekten laat *Nicolai* buiten beschouwing daar hier de opp. sp. verlaging berust op de aanwezigheid van galzure zouten. Neemt hij dus in andere gevallen eiwit-ontledings-producten aan, hij zegt in zijn conclusie met nadruk, dat albumen, albumosen en peptonen hun aanwezigheid kunnen verraden wèl door toeneming van het druppelgetal, niet echter door versterking van het

ladingsverschijnsel. De galzure zouten geven daarentegen naast daling van de opp. sp. aanleiding tot een belangrijke versterking van 't electrisch ladingsverschijnsel. In verband met het door *Nicolai* gevonden parallelisme is dit toch wel van belang.

Van de eiwit-ontledings-producten schakelde *Nicolai* de oxyproteinezuren uit, door neerslaan met kwikacetaat.

Ook *Bechold* en *Reiner* zochten de oppervlaktespanning verlagende stoffen bij de kolloiden, omdat zij door de gewone methodes om kristalloide stoffen uit oplossingen neer te slaan, geen resultaat verkregen. Zij filtreerden door een 7.5 % ijsazijn collodiumfilter en konden zoodoend'e de urine in 2 fracties scheiden; het filtraat was armer aan stalagmonen.

De verhouding tusschen oppervlaktespanning van filtraat en filtrum was bij verschillende ziekten verschillend. Zij nemen daarom niet aan één stof, maar verschillende colloiden van verschillende dispersiteit. Het gebruikte filter houdt haemoglobine quantitatief achter. De stalagmonen bereiken vaak de dispersiteitsgraad van eiwitstoffen, zijn echter meestal fijner verdeeld.

Het onderzoek bij normale urine heeft dus nog niet volledig kunnen uitmaken, wat nu precies de aard is van de daar aanwezige stalagmonen. Pathologische verlaging wordt in gevallen, waar leverziekten aanwezig zijn, wel algemeen beschouwd als een gevolg van de aanwezigheid van galzuren; in andere gevallen staat men voor nog onbekende colloid-achtige stoffen. Op verschillende wijze heeft men getracht deze colloiden wat nader te bepalen.

Schemensky had gevonden, dat de oppervlaktespanning daalde bij toenemende gehalte der H-ionen concentratie.

Bechold en *Reiner* probeerden nu wegens dit electrochemisch, niet indifferente gedrag, met negatieve (colloid kiezelzuur) en positieve (colloid ijzeroxyde) absorbentia de stalagmonen uit de urine te verwijderen. Dit gelukte niet, maar toch vonden zij een duidelijk beschuttende werking tegenover colloid ijzeroxyde. Daaruit kan men tot een zuur karakter der colloiden besluiten. Bij de conclusies, die *Bechold* en *Reiner* stellen, staat: „Als tot de stalagmonen behoorend werden vastgesteld: in de eerste plaats eiwit-afbraak-producten van den aard der oxyproteinezuren, albumosen en peptonen, eiwitten en galbestanddeelen.

Hier zij er ook reeds terloops op gewezen, dat de reactie van Plaut en Fahraeus in citraatbloed (versnelde uitzakking der roode bloedlichaampjes) hoogst waarschijnlijk door de in het serum aanwezige stalagmonen wordt veroorzaakt.

Kunnen de in normale urine aanwezige oppervlaktespanning verlagende stoffen ook galzure zouten zijn?

Het chemisch aantoonen van galzure zouten in zeer verdunde oplossing zou door concentratie der vloeistof natuurlijk mogelijk zijn, ware het niet, dat in de urine talrijke andere stoffen aanwezig zijn, die hun invloed in ongunstigen zin doen gelden.

De opgaven over het voorkomen van galzuren in normale urine zijn merkwaardigerwijs verschillend. In

Hammersten's boek staat vermeld, dat volgens *Dragendörff* en *Höne* in normale urine sporen voorkomen, volgens *Mackay, Udransky* en *Mörner* daarentegen niet. *Gilbert, Chabrol* en *Benard* gingen na of zij onder normale omstandigheden ook galzure zouten in het bloedserum konden vinden. Gemakkelijk is dat aantoonen in geenendeele, waar het chemisch moet geschieden met behulp van een karakteristieke kleurreactie, zooals deze bij het urineonderzoek bij de proef van Pettenkofer en hare modeficaties optreedt. Nu is deze kleurreactie slechts zeer betrekkelijk karakteristiek, daar verschillende andere stoffen eenzelfde effect geven.

G., Ch. en B. werkten een methode uit, waarmee zij meenden concentraties van 1|10000 nog te kunnen aantoonen, maar zij vonden de galzuren slechts dáár, waar een „cholemie pigmentaire" van 1|3000 of hooger bestond, terwijl bij 4 zieken met cholemie pigmentaire 1|6000, een negatief resultaat werd bereikt. Hun voorzichtige conclusie is: „S'il existe une cholémie saline physiol. sa teneur est certainement très inférieure á 10 c.gr. per L.

In groote hoeveelheden kan men de galzuren ook zeker niet in het serum verwachten, wegens hun giftigheid en het is niet onwaarschijnlijk, dat men met *Croftan* moet aannemen, dat zij zooals andere toxische stoffen, gebonden worden in leucocyten of aan eiwitlichamen. De andere stoffen, die de bekende furfurolreactie op galzuren geven, uitsluitend door zijn methode, vond *Croftan* in runderbloed galzuren aanwezig en hij kon tevens vaststellen, dat dit niet in het serum was en niet in de roode bloedlichaampjes.

Is dus de aanwezigheid van galzuren in 't menschelijk bloed normaliter niet onmogelijk, duidelijk en overtuigend aangetoond is zij hier nog niet.

Dragendorff vond volgens een in Neuberg's boek beschreven methode 0.8 Gram galzuren op 100 L. normale urine; dit is dus een concentratie van 1|125000. De waarde van zijn methode vermag ik niet te beoordeelen.

Nu vond *Müller* de reactie van Hay nog positief bij een concentratie der galzure zouten 1|40000. Dan is evenwel de opp. sp. reeds belangrijk onder het normale bedrag gedaald.

De gebroeders *Donnan* geven de volgende getallen op voor de opp. sp. (100 = opp. sp. water 16° C.).

1. Taurocholaat gevoegd bij normale urine in vitro:

0.000000	%	s.g. 1026	opp. sp. 89.9
0.00165	%	„	„ 87.6
0.00495	%	„	„ 83.5
0.00990	%	„	„ 79.4
0.01650	%	„	„ 76.2
0.01980	%	„	„ 75.1
0.03300	%	„	„ 71.4
0.0495	%	„	„ 68.7
0.0825	%	„	„ 65.3

2. Voor glycocholas natricus:

0.	%	opp. sp. 91
0.00166	%	„ 86.4

0.00498	%	opp. sp. 79.8
0.00996	%	„ 73.4
0.0166	%	„ 68.9
0.0332	%	„ 66.2
0.0664	%	„ 62.4

Naar deze tabel berekend, zou voor een daling van de oppervlaktespanning van 100 tot 90 ongeveer 1|10000 taurocholas natricus en 1|25000 glycocholasnatricus noodig zijn. Vergelijking met de 1|125000 van *Dragendorff* is niet mogelijk, omdat men de oppervlaktespanning van de door hem gebruikte urine niet kent.

Er is evenwel geen overeenstemming tusschen deze cijfers van de *Gebrs. Donnan,* de concentratie van 1 op 40000, die *Hermann Müller* vond, als gevende nog een positieve reactie van Hay en de 50 dynes per c.M2. die *Frenkel* en *Cluzet* eischten voor een positieve reactie (opp. sp. water 75 dyn. c.M.).

Of misschien de zuiverheid der stof een rol speelt? Donnan's glycholaat was blijkens de opgaaf niet geheel vrij van pigment.

Talrijk zijn de stoffen, die evenals galzuren een positieve reactie volgens Pettenkofer geven. Ook het in aether onoplosbare deel van normale urine geeft in waterige oplossing Pettenkofer positief. Evenwel zonder werking op het kikkerhart (Mackay), wat galzuren wel doen.

Stokvis vond, dat wanneer men bij 1—2 c.M3. normale urine 1 of 2 druppels zeer verdunde suikeroplossing voegt,

daarna droogdampt en eenige druppels H2 SO4 of phosphorzuur bijvoegt, men bijna in alle gevallen duidelijk de reactie van Pettenkofer verkrijgt.

De talrijke modificaties, die deze reactie bezit, wijzen zeer zeker ook reeds op diverse moeilijkheden. Bovendien is spectroscopische controle van de verkregen kleurreactie zeker nog gewenscht.

Galzuren aan te nemen als oorzaak van de normale oppervlakte-spannings-verlaging der urine t.o.v. water is dus nog niet mogelijk. Keeren wij daarom nog even tot de eiwit-afbraakproducten terug.

Schemensky vond sterke werkzaamheid der peptonen en albumosen. Hij onderzocht physiol. keukenzoutoplossing, waarin de concentratie der toegevoegde peptonen gelijk was aan de maximale concentratie dezer stoffen in pathologische urine. De oppervlaktespanning dezer oplossing was sterk verminderd, maar bereikte niet de met pathol. urine overeenkomende lage waarden.

Bechold en *Reiner* gingen nog na het oxyproteinezuur De door hen verkregen barytfractie gaf aanzienlijke verlaging van de oppervlaktespanning, maar niet zoo sterk als in pathol. urine het geval was ,wanneer zij de maximaal-concentraties in aanmerking nemen, door verschillende onderzoekers gevonden.

Kan het zijn, dat men summatie van invloeden heeft? Of versterking door andere indifferente stoffen?

De volgende tabel (Bechold en Reiner) ontspruit aan de gedachte van een dergelijke mogelijkheid.

Oplossing 1 % pepton.

toevoeging	zonder zuur	aangezuurd
1 % NaCl	59*)	59
2 % ureum	59.6	59.6
0.5 % Na2HPO4	58.3	59.7
0.02 % CaCl2	58.9	61.6

Oplossing 1 % barytfractie.

toevoeging	zonder zuur	met zuur
1 % NaCl	54.6	60
2 % ureum	54.3	60.1
0.5 % Na2HPO4	55.8	61.4
0.02 % CalCl2	57.7	61.3
0.5 % oxyproteinez. 0.5 % pepton	60.9	60.9
1 % oxyproteinez. 1 % pepton	59.6	64.1

't Bovenstaande geeft nog geen voldoende succes, en de definitieve oplossing van de oorzaak der opp. sp. verlaging van urine is nog niet gevonden.

Wanneer wij dus de oppervlakte spanning van urine van zwangeren willen nagaan moeten wij met het voorgaande wel terdege rekening houden.

---

*) Het getal geeft aan het druppelgetal, waarbij dit voor de overeenkomende hoeveelheid water 50 is.

Een positieve reactie van Hay wijst vaak op een zieke lever, misschien mag men wel zeggen meestal. Of het steeds zoo is is minder zeker.

Galzuren maken de reactie van Hay, zelfs wanneer zij maar in geringe concentratie (1|40000, Müller) voorkomen, nog positief. Dat er geen andere stoffen in de urine kunnen voorkomen, die eenzelfden invloed hebben is een nog ongeoorloofde conclusie, al zijn in aanmerking komende colloiden nog niet nader gedefinieerd.

Meent men een positieve reactie van Hay te moeten verklaren door de aanwezigheid van galzure zouten, dan moet men voordat men hier definitieve beteekenis aan kan hechten, goed ingelicht zijn over het stofwisselingsproces, waarvan zij het eindproduct vormen. Al wil ik hier op deze kwestie niet nader ingaan, wanneer onbekende factoren in het spel zijn, kan de conclusie, dat galzuren in de urine wijzen op een leverfunctie-stoornis nog niet geheel als axioma gelden, wat er anders ook voor pleiten moge.

Dat de reactie van Hay, positief zijnde, wijst op de aanwezigheid van galzuren, zooals *Brulé* zegt, is niet direct zonder tegenwerpingen aan te nemen. Zeker nog niet bij zwangeren, waar het stofwisselingsproces nieuwe problemen schept en eiwitafbraak- en splitsingsproducten andere waarden vertoonen dan buiten de graviditeit.

Welke resultaten men bij zwangren verkrijgt en wat men daaruit concludeeren kan, vindt men in de volgende hoofdstukken besproken.

3de HOOFDSTUK.

DE REACTIE VAN HAY BIJ ZWANGEREN.

Het eerste hoofdstuk van dit proefschrift is begonnen met uiteen te zetten, wat misschien met de proef van Hay bereikt zou kunnen worden, n.l. een beter inzicht in den toestand der lever tijdens de graviditeit, terwijl bovendien de mogelijkheid onder de oogen werd gezien of de reactie van Hay te gebruiken was als diagnosticum der zwangerschap in de eerste zwangerschapsmaanden. Daar de bespreking van dit laatste 't kortst kan zijn, wil ik daarmee beginnen. Vooraf wil ik echter nog eenige woorden wijden aan de reactie van Fahraeus, waarbij een versnelde uitzakking van de roode bloedlichaampjes in citritaatbloed wordt waargenomen en welke reactie ook in het begin der zwangerschap positief wordt gevonden. Het is niet onmogelijk, dat aan deze reactie eenzelfde oorzaak ten grondslag ligt als aan de daling der oppervl. spanning van de urine. De reactie van Fahraeus heeft voor het herkennen der zwangerschap slechts betrekkelijke waarde, daar verschillende toestanden moeten worden uitgesloten, welke ook een versnelde sedimenteering der roode bl. lich. geven.

Plaut, die zijn onderzoekingen bij zenuwzieken deed, vond bijv., dat bij mannen de meerderheid der gevallen

van paralyse, lues en arteriosklerose een versnelling der erythrocyten sedimenteering te zien gaf. Verder sedimenteeren vrouwen vlugger dan mannen en de waarden zijn normaliter reeds weinig stabiel. Ook bij ontstekingen vindt men een versnelde sedimenteering.

Klein (W. kl. W. 1902) wees reeds op autoagglutinatie bij levercirrhose en dat bij ziekten van de lever werkelijk een versnelde erythrocyten sedimenteering optreedt op zelfs zeer evidente wijze, kon *dr. Wuth* bij een aantal gevallen vaststellen. *Plaut* zegt evenwel in de Münch. med. Wochenschr. 1920, dat het echter nauwelijks waarschijnlijk is, dat de versnelde sedimenteering zich tot leverziekten beperkt en hij meent, dat bij vrouwen ook vluchtige inwerkingen, die klaarblijkelijk niet met pathologische veranderingen in verband staan, een rol spelen.

Linzenmeyer (Pflüger's Archive 1920) komt tot de conclusie, dat versterkte haemagglutinatie in het bloed van gravidae afhankelijk is van een relatieve ontlading der negatief geladen bloedlichaampjes door een bij de graviditeit in het plasma optredend vermoedelijk geladen lichaam.

Bij Schemensky (Münch. med. W. 1920) wordt*Höber* aangehaald, die voor de reactie volgens Fahraeus de vermindering van de electro negatieve lading der bloedlichaampjes aansprakelijk stelt. De bloedlichaampjes van zwangeren zijn vergeleken bij die van niet zwangeren, ontladen.

De veronderstelling wordt uitgesproken, dat tijdens de zwangerschap een of andere electro positieve stof meer

en meer in het plasma overgaat, welke met de colloiden der bloedlichaampjes een adsorptieverbinding aangaat en hun gedeeltelijke ontlading, hun nadering tot het isoelectrische punt bewerkstelligt.

Schemensky vindt in 70 % der gevallen overeenstemming tusschen het sedimenteeringsonderzoek en het onderzoek naar stalagmonen in de urine. Hij vermoedt dat beide onderzoekingsmethoden op gelijke oorzaak zijn terug te voeren en meent, dat zij zonder twijfel diagnotische en misschien ook therapeutische beteekenis hebben.

In ons land publiceerde *Kellerman Slotemaker* een onderzoek betreffende de reactie van Fahraeus tijdens de zwangerschap. Hij concludeert, dat bij afwezigheid van koorts, ontstekingsprocessen, infectieziekten en carcinoom het verschijnsel van het snel uitzakken der roode bloedlich. een waardevolle aanwijzing voor de diagnose zwangerschap is. *Kellerman Slotemaker* vermoedt, dat bij de reactie fermentwerking in het spel is, daar stijging der temperatuur haar doet versnellen, terwijl zij bij verhitten tot 60° geremd wordt en bij afkoelen daarna niet weer optreedt. Na defibrineeren van het bloed wordt de reactie zeer traag; toevoegen van visceuse vloeistoffen, zooals 1 druppel 10 % gelatine oplossing, doet haar vele malen sneller verloopen.

Schemensky zou evenwel het stalagmonen onderzoek prefereeren boven de reactie van Hay om zijn eenvoudigheid.

Belangrijk is ook nog de volgende proef van *Bechold* en *Reiner*. Zij vonden n.l. bij proeven met normaal bloed het volgende:

1. Aan normaal bloed worden pathologische urinebestanddeelen toegevoegd. De uitzakkingssnelheid is vergroot.
2. Aan normaal bloed worden normale urinebestanddeelen toegevoegd, in hoofdzaak zouten; de uitzakkingssnelheid der erythrocyten is dan verminderd.

Ondanks de uitzonderingen heeft de reactie van Fahraeus wel diensten bewezen bij het vaststellen eener graviditeit. Dat de reactie van Hay als zoodanig eenige beteekenis heeft, kan ik niet vinden. Eenige voorbeelden mogen dit toelichten.

Patient 1. Extrauterinegraviditeit (door operatie bevestigd). Menstruatie even over tijd. Urine s.g. 1025. Reactie van Hay zwak +. Verdunt men evenwel de urine tot een soortelijk gewicht van 1010 dan is de proef van Hay negatief.

Pat. 2. Laatste menstruatie 7 weken geleden. Pyelitis Urine s.g.1021. Hay positief.
„ 3. Graviditeit 2 maand. Reactie van Hay negatief.
„ 4. „ 2½ maand. Hay zeer zwak +
„ 5. „ 2½ „ Hay —
„ 6. „ 3e „ Hay —
„ 7. „ 3e „ Urine s.g. 1011 Hay —
„ 8. „ 3e „ Hay +
„ 9. „ 3e „ Hay +
„ 10. „ 3e „ Hay zwak +
„ 11. „ 4e „ Urine s.g. 1029 Hay +
„ 12. „ 4e „ Hay flink +

Pat.	13.	Graviditeit	4e	maand	Hay —
„	14.	„	4e	„	Hay dubieus
„	15.	„	4½	„	Hay —
„	16.	„	4½	„	Hay —
„	17.	„	5e	„	Urine s.g. 1020 Hay +
„	18.	„	5e	„	Hay —
„	19.	„	5½	„	Hay —
„	20.	„	5½	„	Hay —

Uit deze getallen volgt direct dat de reactie van Hay als diagnosticum der zwangerschap onbruikbaar is. Wel is zij soms positief en herhaaldelijk is dit het geval bij hoog geconcentreerde urine. Toch lijkt het, dat hier vaker een positieve reactie wordt aangetroffen dan bij gezonde personen, niet gravidae. Wil men aan de oppervlaktespanning der urine iets hebben, als diagnostisch middel, betreffende zwangerschap, dan moet men nauwkeuriger te werk gaan. Een eenigszins nauwkeurige methode, die lang geen zuivere waarden geeft, maar wel het voordeel heeft eenvoudig te zijn, is de volgende. Het te gebruiken toestelletje bestaat uit een tweemaal rechthoekig omgebogen glazen buis waarvan het horizontale deel uit een zeer fijn capillair bestaat, terwijl de onderopening nauwkeurig is geslepen. Vult men deze buis met vloeistof tot aan een aangegeven deelstreepje en plaatst men haar vertikaal dan zal de vloeistof uit de buis druppelen en wel zoodanig, dat een grooter aantal kleine druppels af-

valt, wanneer de oppervlaktespanning klein is, een geringer aantal grootere druppels, wanneer deze laatste grooter is. Vrij nauwkeurig kan men hiermee de oppervlakte spanning van verschillende vloeistoffen met die van bijv. water vergelijken. Het door mij gebruikte toestelletje heeft een inhoud van ongeveer 5 c.M.3. Water druppelt uit met tusschen 100 en 101 druppels (kamertemperatuur).

Door mij is nu als volgt te werk gegaan. Waar in het volgende ook nog zal blijken, dat de opp. sp. der urine, zooals ook volkomen begrijpelijk is, nauw verband houdt met het soortelijk gewicht, is het noodig iedere hier te onderzoeken urine op eenzelfde s.g. te brengen. Als zoodanig is door mij gekozen 1010, omdat dit door verdunning wel haast steeds te bereiken is. Vergeleken werd nu urine van normale, niet zwangere personen, met urine van zwangeren in het begin der graviditeit.

De eerstvolgende tabel heeft betrekking op niet zwangeren.

1.	Urine	s.g.	gebracht	op	1010.	Aantal	druppels	102|3
2.	„	„	„	„	„	„	„	103|4
3.	„	„	„	„	„	„	„	102|3
4.	„	„	„	„	„	„	„	103
5.	„	„	„	„	„	„	„	102|3
6.	„	„	„	„	„	„	„	103
7.	„	„	„	„	„	„	„	103

Hierna volgen de resultaten bij eenige gravidae gevon-

den, ook bij een s.g. der urine van 1010. De duur der zwangerschap is telkens aangegeven:

1.	1	maand	106
2.	1	„	105
3.	2	„	103|4
4.	2	„	103|4
5.	2½	„	106|7
6.	2½	„	105
7.	2½	„	103
8.	2½	„	106|7
9.	3	„	104|5

Een geringe daling van de oppervl. sp. van de urine schijnt in het begin der zwangerschap voor te komen. Het aantal der genomen proeven is evenwel gering. Diagnostische waarde valt aan dit symptoon m.i. dan ook nog niet direct toe te kennen, te meer, daar verschillende ziekelijke processen soortgelijke veranderingen te weeg brengen, welke processen alle bekend zouden moeten zijn en daarna uitgesloten.

Wanneer wij nu de reactie van Hay gaan beschouwen bij zwangeren in de latere maanden der graviditeit, moet ik allereerst nog een nauwkeuriger beschrijving geven van de proef, zooals deze door mij werd uitgevoerd.

Gebruikt werd katheterurine van de vrouwen, die de polikliniek voor Verloskunde in de Amsterdamsche Vrouwenkliniek bezochten. Deze urine werd direct onderzocht, na te zijn gefiltreerd. De reactie werd gedaan op urine

in trechtervormige glazen of in Petri-schalen. De laatste vindt *Lepehne* gemakkelijk, omdat dan het uitspreiden der zwavel goed is na te gaan en eventueel met de loupe is te vervolgen. Mij zijn de trechtervormige glazen beter bevallen, omdat daar de uitzakking der zwavel bij juiste belichting zoo goed valt waar te nemen, terwijl ook het uitspreiden der zwavel die van een mespunt in kleine hoopjes op het urineoppervlak wordt gestrooid, goed is te vervolgen. De gebruikte zwavel is sulfer sublimatum B 40. Zooals reeds is opgemerkt mag de zwavel den wand van het vat niet aanraken. Is nu de proef positief, dan ziet men de zwavel zich als een dun vlies over het urineoppervlak uitspreiden vanaf den rand der opgestrooide hoopjes, terwijl tevens een uitzakken van zwavelkorreltjes wordt waargenomen. Maar wel in zeer verschillende mate! Soms beide verschijnselen direct en met groote snelheid beginnend, in andere gevallen zoo langzaam, dat men na een paar minuten nog slechts weinig waarneemt. *Müller* vindt, dat elke proef 20 minuten moet duren, voordat men er een oordeel over mag uitspreken, anderen waaronder *Lepehne* vinden 5 minuten reeds voldoende. Voor duidelijke reacties in positieven zin is dit zeker meer dan lang genoeg;hier valt bijna onmiddellijk wel een oordeel te vellen; in twijfelachtige gevallen is het toch gewenscht minstens 10 minuten geduld te oefenen.

Lepehne merkt nog op, dat 5 minuten, bij ontbrekende galzuren, hoogstens een grove krans van korreltjes gevormd wordt om 't hoopje zwavel, die evenwel met de loupe gemakkelijk van de noodzakelijke „randschleier"

is te onderscheiden. Inderdaad is de hierbedoelde onderscheiding gemakkelijk te maken, ook zonder loupe.

De sterkte van de reactie kan men vaststellen door onder in het puntglas een nauwkeurige verdeeling aan te brengen en na te gaan, hoeveel zwavel in een bepaalden tijd uitzakt. Ik heb deze manier niet gevolgd, maar alleen de intensiteit der reactie geschat; geheel subjectief heb 'k elk geval zooals het mij 't beste leek ingedeeld. Twijfelachtige gevallen werden herhaaldelijk met het etiket dubieus bestempeld. Om de werkelijke positieve gevallen is het toch in de eerste plaats te doen.

Ik heb gemeend de reactie van Hay bij een groot aantal zwangeren te moeten nagaan, omdat dan betere conclusies zijn te trekken. De proeven, die reeds gedaan zijn, waren voor zoover mij bekend, steeds slechts bij een betrekkelijk gering aantal uitgevoerd.

Zoo onderzocht *Hans Simon* 27 zwangeren in de laatste 2 maanden der graviditeit en vond in 25 % der gevallen de reactie van Hay positief. Verdere bizonderheden geeft hij niet op.

Brulé vond met de reactie van Hay bijna constant galzuren in de urine van zwangeren in 't laatste der graviditeit en zelfs „en grande quantité!"

Rhunstruck vond bij normale zwangerschap (82 gevallen) in 80 % Hay positief. Bij pathologische zwangerschap was het resultaat meestal ook positief (nephropathie, pyelitis, nephritis, ecclampsie, e.d.). Vaak werd hier een sterk positieve reactie gekregen, evenwel wordt voor ecclampsie ook een negatief resultaat gemeld.

In 't kraambed vindt *Ruhnstruck* de meeste gevallen na eenige dagen negatief. Gynaecologische patienten ter controle nagegaan gaven 76 % negatieve, 24 % positieve reacties; de laatste bij verschillende ontstekingen en tumoren, maar ook bij een klinisch gezonde. Of de reactie een constant positief of negatief verloop heeft durft R. door zijn gering aantal gevallen niet uit te maken. Bij een 5-tal patiënten was de aard der reactie wisselend, bij andere steeds gelijk.

Nicolai vond bij 10 zwangeren, zonder uitzondering, toename van het electrisch ladingsverschijnsel en van het druppelgetal en hij zegt dan ook dat in elke graviditeit in de tweede helft de uitscheiding der stalagmonen vergroot is.

Mlle. Lavedan kwam tot de volgende resultaten:

Bij 29 niet opgenomen zwangeren waarvan 4 in de 9de, 5 in de 8ste, 5 in de 7de, 9 in de 6de, 2 in de 5de, 3 in de 4de en 1 in de 2de maand der graviditeit verkeerden, was slechts éénmaal (in de 6de maand) de zwavelproef positief.

7 zwangeren, alle opgenomen in de kliniek gaven geen positief resultaat, evenmin als een latere serie van 22 door *Vignes* persoonlijk gecontroleerd. Een slotserie van 10 gevallen, evenals de vorige voornamelijk betrekking hebbend op 't eind der graviditeit, gaf slechts één positief geval te zien en dit was in de 4de maand.

Craincianu en *Popper* onderzochten 47 zwangeren, die noch door hun antecedenten, noch door hun tegenwoordigen toestand een enkel teeken van leveraandoening

verrieden. Zij vonden de proef van Hay positief in 20 % der gevallen.

Door mij werden onderzocht meer dan 500 zwangeren, die de Universiteitspolikliniek te Amsterdam bezochten en daarnaast gravidae, die om verschillende redenen in de kliniek waren opgenomen. Voor zoover dat mogelijk was is het verloop der zwangerschap nagegaan, voornamelijk uit de bij het polikliniek bezoek gemaakte aanteekeningen; soms was een verdere controle niet mogelijk, wanneer de Gemeentelijke Geneeskundige Dienst geen termen, dus ook geen medische, aanwezig vond om een verder bezoek aan de polikliniek toe te staan. Bij verreweg de meeste gravidae werd de proef van Hay eenige malen gecontroleerd; daarnaast werd herhaaldelijk het druppelgetal bepaald, het soortelijk gewicht nagegaan en de urobilinereactie van Schlesinger gecontroleerd.

De aard der gevonden reactie's wordt in 't volgende aangeduid door de cijfers I, II, III, IV of V.

Hierbij beteekent:

I. Reactie van Hay negatief.

II. Reactie van Hay dubieus (hieronder vallen reacties, waar de zwavel misschien nog wel eenige, doch zeer lichte uitspreiding vertoont, maar geen uitzakking.

III. Reactie zwak positief (zoowel uitspreiding als uitzakking aanwezig maar gering).

IV. Reactie duidelijk positief.

V. Reactie sterk positief.

Deze indeeling wil mij voorkomen volkomen voldoende te zijn en veroorlooft vlug te werken.

Allereerst dienen vermeld te worden de resultaten, verkregen overeenkomstig bovenstaande indeeling. Deze zijn:

I.	negatief	42 %	der gevallen
II.	(dubieus)	18 %	„ „
III.	(zwak +)	20 %	„ „
IV.	(+)	10 %	„ „
V.	(sterk +)	11 %	„ „

Geconcludeerd mag dus worden, dat de reactie van Hay in ruim 40 % der gevallen positief was. Het groot aantal dubieuse gevallen is gemakkelijk verklaarbaar uit de bepalingen van het druppelgetal, die verderop volgen.

Na deze indeeling is een volgende gemaakt, betrekking hebbende op de frequentie der graviditeit. In tabel I is hiervan een overzicht gegeven. De eerste kolom duidt aan den aard van de reactie, de bovenste horizontale rij geeft aan voor de hoeveelste maal de vrouw zwanger is, waarbij abortus van slechts weinig maanden niet is meegeteld, terwijl de verdere cijfers het aantal gevonden reacties aangeven.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	18
I	140	71	43	19	18	8	7	5	2	10	2	3	—	2	—	—
II	60	32	7	13	7	7	1	2	1	2	—	1	3	—	—	1
III	70	35	25	4	9	1	1	3	—	1	1	2	—	3	2	—
IV	32	20	5	2	2	1	1	—	2	—	3	—	—	—	—	—
V	30	16	7	4	4	2	2	—	3	—	1	1	—	—	—	1

Tabel I.

Dat een herhaling der graviditeit, ook zelfs wanneer deze verscheiden malen plaats vindt, invloed heeft op de oppervlakte spanning der urine blijkt uit deze eerste tabel niet. Eerder valt de gevolgtrekking te maken, dat het aantal der reeds gepasseerde zwangerschappen van geen beteekenis is.

Een andere vraag die zich opdringt is, of er eenige invloed valt te bespeuren van den leeftijd, waarop de zwangere zich bevindt.

Hierop geeft tabel II antwoord, waarbij de leeftijden zijn ingedeeld als: beneden 24, 24—32, 32—40 en boven 40 jaar.

Aard der reactie	beneden 24	24—32	32—40	boven 40
I	139	107	49	17
II	49	56	21	2
III	71	51	24	7
IV	31	17	15	1
V	15	24	17	4

Tabel II.

Belangrijk blijkt ook deze invloed niet te zijn.

In de eerste maanden der graviditeit werd slechts enkele malen een positieve reactie van Hay gevonden. De latere maanden der graviditeit leveren op, hetgeen in Tabel III is aangegeven, resp. voor de 6e, 7e, 8e, 9e en 10e maand der zwangerschap.

Aard der reactie	6e	7e	8e	9e	10e maand
I	9	44	58	90	128
II	1	13	21	61	46
III	3	6	23	48	76
IV		6	12	25	25
V		5	8	28	29

Tabel III.

Hieruit valt wel de gevolgtrekking te maken, dat in de laatste maanden der graviditeit de reactie van Hay wat veelvuldiger positief wordt aangetroffen, dan op een vroeger tijdstip.

Resumeerende vinden wij dus geen of weinig invloed van den leeftijd en van voorafgegane zwangerschappen, wel eenigen invloed van den duur der graviditeit, met dien verstande, dat bij langen duur vaker een positieve reactie wordt aangetroffen.

Nu is een belangrijke factor in het voorafgaande buiten beschouwing gelaten en dat is de concentratie der urine. Door het groote aantal bepalingen meende ik deze als gemiddeld gelijk te mogen beschouwen. Dat de concentratie der urine een zeer belangrijke factor is, moge blijken uit de volgende tabel (IV), waarin behalve het soortelijk gewicht der urine, ook nog de maanden der graviditeit zijn verwerkt.

a). s.g. beneden 1010.

Aard der reactie	6e	7e	8e	9e	10e maand
I	—	2	3	8	5
II	—	—	—	—	2
III	1	—	—	1	1
IV	—	—	—	—	—
V	—	—	—	—	—

b). s.g. 1010 t.m. 1012.

I	2	3	2	6	7
II	—	—	—	2	1
III	—	1	—	—	2
IV	—	—	—	—	3
V	—	—	—	—	—

c). s.g. 1013 t.m. 15.

I	1	5	2	4	6
II	—	—	—	3	1
III	—	—	2	4	3
IV	—	—	—	2	—
V	—	—	—	1	—

d). s.g. 1016 t.m. 1018.

I	—	—	3	1	1
II	—	2	1	1	—
III	—	—	—	3	5
IV	—	—	1	2	1
V	—	—	—	—	1

e). s.g. 1019 t.m. 1021.

I	—	—	—	4	2
II	—	—	—	—	—
III	—	—	1	—	—
IV	—	—	3	1	—
V	—	1	—	—	2

f). s.g. 1022 t.m. 1024.

I	—	—	2	1	—
II	—	—	—	1	—
III	—	—	2	1	1
IV	—	—	—	—	1
V	—	—	1	2	2

g). s.g. 1025 en hooger.

I	—	—	—	—	—
II	—	1	—	1	—
III	—	1	—	—	—
V	—	—	—	2	—
IV	—	—	1	2	—

Tabel IV.

Hieruit valt af te leiden, dat hoog s.g. eerder een positieve reactie van Hay doet verwachten, maar dat aan den anderen kant zeer zeker de sterkte der reactie geen functie is van dit soortelijk gewicht. Ook zijn in de verschillende maanden der graviditeit bij gelijk s.g. de resultaten niet gelijk. Andere invloeden doen zich dus zeker nog gelden.

Wel is van belang, dat bij een s.g. van 1010 of lager, niet gemakkelijk zooveel van de opp. sp. verlagende stof aanwezig is, dat een uitspreiden en uitzakken der zwavel te verwachten valt.

Nauwkeuriger resultaten dan de proef van Hay, waarbij ook de aard der gebruikte zwavel een rol speelt, geeft de stalagmometer, eerder beschreven. De waarnemingen hiermee gedaan, laten zich ook het duidelijkst in een tabel samenvatten. Deze tabel geeft een indeeling naar de maanden der zwangerschap, terwijl bovendien het s.g. en het druppelgetal telkens zijn aangegeven.

6e maand		7e maand	
Druppelgetal	s.g.	Druppelgetal	s.g.
111|12	1011	110|11	1010
111|12	1013	113|14	1012
114	1012	113|14	1013
		114|15	1014
		114|15	normaal
		115	1015

8e maand		9e maand		10e maand	
Druppelgetal	s.g.	Druppelgetal	s.g.	Druppelgetal	s.g.
108|9	1009	107	1006	107|8	1004
101|2	1006	107|8	1010	109	1007
108|9	1015	108	1011	112	1014
116|17	1015	109|10	?	113	1011
119	1014	110	1011	113|14	1009

120|21	1019	110|11	1007	113|14	1012
		114	1013	114|15	1011
		115|16	1015	115|16	1011
		116	1011	118|19	1012
		117|18	1012	120	1015
		118|19	1018	121	1015
		121	1009	122	1016
		123	1014	125	1020
		124	1017	126	1016
		134	1018		

Tabel V.

Ook uit deze opgaven blijkt weer de sterke invloed van het soortelijk gewicht, al komt ook hier weer uit, dat dit niet de eenige factor is, welke invloed heeft. Een toenemende uitscheiding der stalagmonen naar het eind der graviditeit toe, volgt ook uit deze cijfers.

Dat tijdens de zwangerschap meer oppervlaktespanning verlagende stoffen aanwezig zijn, dan daarbuiten in normalen niet zwangeren toestand, is wel duidelijk. Wanneer verdund wordt tot een gelijk s.g. worden in de latere maanden der graviditeit steeds lagere waarden gevonden voor de oppervlaktespanning. Deze verlaging mag men dus als een algemeen verschijnsel beschouwen. Evenwel wordt lang niet altijd een toestand bereikt, waarbij de proef van Hay positief uitvalt. Allerlei overgangen wor-

den aangetroffen en dit verklaart ook, dat men zoo vaak een dubieuse reactie aantreft.

De verschillen, die bestaan tusschen de diverse reeds gepubliceerde resultaten, kunnen misschien voor een deel verklaard worden uit de groep der twijfelachtige uitkomsten. Daarnaast is misschien de aard der gebruikte zwavel van invloed, terwijl de concentratie der urine door verschillende factoren kan zijn beinvloed.

Nu de oppervlaktespanning verlaging zoo'n algemeen verschijnsel blijkt te zijn, tijdens de graviditeit, wordt het moeilijk, het voor pathologisch te houden; dit lijkt op 't eerste gezicht zelfs heel onwaarschijnlijk. Daar werd uitgegaan van het idee, zoo mogelijk, een leverbeschadiging aan te toonen, werd in een groot aantal gevallen gelijk met de reactie van Hay, die van Schlesinger op urobiline uitgevoerd. Ook hier heeft men weer een moeilijkheid daar n.l. de eenvoudige reactie van Schlesinger slechts qualitatief urobiline bepaalt, terwijl normaliter ook een weinig urobiline voorkomt. Hier heb ik de gewone grove onderscheidingswijze gebruikt, die mij voor het hier gestelde doel voldoende voorkwam. Tabel VI geeft nu aan, hoe zich reactie van Hay en reactie van Schlesinger verhouden. Vertikaal is in de eerste kolom aangegeven de sterkte der Hay'sche reactie, de bovenste horizontale rij duidt aan den aard der urobiline-reactie.

	Urobiline niet meer dan normaal	vermeerdering twijfelachtig	zwak +	sterker +
Hay I	52	9	25	7
II	21	7	8	—
III	21	5	16	7
IV	9	—	8	2
V	26	3	6	7

Tabel VI.

Opgemerkt moet hierbij in de eerste plaats worden, dat uit deze tabel geen conclusie getrokken mag worden, aangaande het voorkomen van urobiline tijdens de graviditeit, daar aan den eenen kant speciaal die urines, waar de reactie van Hay sterk + was, op de aanwezigheid van urobiline werden gecontroleerd, aan den anderen kant die, welke door hun kleur de aanwezigheid van urobiline konden doen vermoeden.

Een samenvallen van een positieve reactie van Schlesinger met een positieve reactie van Hay, behoort eerder tot de uitzonderingen, dan tot den regel. Nemen wij voor de oorzaak der urobilinurie een leverfunctie-stoornis aan, dan blijkt dat althans dezelfde stoornis in de meerderheid der gevallen niet tot een zoodanig gevolg voert, dat de reactie van Hay positief wordt. Dat de reactie van Hay een stoornis of verandering in de leverfunctie zou aantoonen kan hieruit moeilijk worden afgeleid.

Bij een groot aantal zwangeren verliep de zwanger-

schap en het kraambed ongestoord, zonder noemenswaardige klachten of bijzonderheden. Wanneer wij deze groep alleen beschouwen, dan krijgt men wat de reactie van Hay betreft het volgende:

III	(negatief)	118 =	45 %
I	(dubieus)	45 =	17 %
III	(zwak +)	62 =	23 %
IV	(duidelijk +)	17 =	6 %
V	(sterk +)	22 =	8 %

Tabel VII.

Vergeleken met de tabel, betreffende het totaal aantal waarnemingen, zijn hier iets meer negatieve reacties aangetroffen, al is dit ook slechts weinig. Er valt dus ook maar weinig beeteekenis aan te hechten.

De aandacht moet er evenwel speciaal op gevestigd worden, dat een sterk positieve Hay reactie kan voorkomen, dáár waar zwangerschap en puerperium ongestoord verloopen. Lichte klachten kunnen natuurlijk hebben bestaan, zonder dat ze genoteerd zijn geworden.

Elders vond ik genoteerd, dat sterk gekleurde urines vaker een zwaveluitspreiding en uitzakking laten zien dan lichte. Voor een deel moge dit afhankelijk zijn van de concentratie, ook afgezien daarvan meen ik ook dit opgemerkt te hebben. Dit zou van belang kunnen zijn in verband met den aard der opp. sp. verlagende stof.

Over het puerperium wil ik hier slechts meedeelen, dat de reactie dan meestal negatief wordt gevonden. Wanneer

narcose werd gegeven bij de partus was zij de eerste dagen daarentegen meest positief.

Eénmaal werd 6 dagen na de partus de reactie van Hay nog duidelijk positief gevonden zonder dat er eenige stoornis vermeld werd.

Een ander geval toonde het volgende verloop:

12 uur na partus praecipitatus Hay sterk +

3 dagen en 6 dagen na de partus Hay —

Een derde gaf 32 uur na de partus nog een flink positief resultaat. De andere waarnemingen waren voor zoover het ongestoorde bevallingen betreft, steeds negatief, hoogstens dubieus. Ondertusschen ben ik nu reeds overgegaan tot het bespreken van verschillende gevallen op zich zelf, en dat wil ik dan toch speciaal doen, voor zoover het de graviditeit betreft.

Met dagelijksche schommelingen in de intensiteit der reactie van Hay heb ik mij bij poliklinische patiënten niet kunnen bezighouden. Bij klinische patiënten vond ik wel wat verschil, hoewel meestal overeenstemming.

Toch vind ik vermeld in mijn aanteekeningen:

1. Urine te 12 uur verkregen: Hay: geringe uitspreiding + geringe uitzakking.
   Urine te 3 uur verkregen: zoowel uitspreiding als uitzakking zwak +.
2. Urine te 12 uur verkregen: Hay negatief.
   Urine te 3 uur verkregen: Hay positief.

Dagelijksche variaties komen dus zeker voor, wat door verschil in concentratie (veel drinken etc.) ook al te verwachten was.

Beschouwen wij bij eenzelfde patiënte de proef van Hay met tusschenruimten van meerdere dagen, ook dan zijn de resultaten niet steeds gelijk.

Eenige voorbeelden mogen hier volgn.

I. 20 Juni: Hay direct duidelijk +
30 Juni: Hay flink +
25 Juli: Hay direct duidelijk +
1 Aug.: Hay duidelijk +

II. 30 Juni: Hay negatief.
18 Juli: Hay flink +
31 Juli: Hay negatief.

Geringe en sterke verschillen komen dus ongetwijfeld voor. Vaker was er evenwel nagenoeg overeenstemming.

De bespreking van een aantal op zichzelf staande gevallen kan niet achterwege blijven. Zij zal omvatten de pathologische gevallen en die waar ook soms zonder duidelijke ziektesymptonen de reactie van Hay sterk positief is.

1. Gravida 10e maand. Duizelig en sterretjes voor de oogen. Albumen + Bloeddruk 165 mMHg Hay duidelijk + Dieet en bedrust. 3 dagen later Hay negatief.
2. Gravida 9e maand. Paraesthesieën. Licht praetibiaal oedeem. Alb. — Bloeddr. 80 m.M. Hay direct duidelijk +.
3. Gravida á terme. Hoofdpijn, duizeligheid, misselijk, tintelingen in de vingers, oedema fugax, alb. + + + Bloeddr. 135. Hay —. Partus volgende dag normaal.

4. Grav. 9e maand. Geen bizonders. Hay flink +.
5. Grav. á terme. Geen bizonders. Hay sterk +.
6. Grav. 8e maand. Rhonchi in pulmo. Hay vrij sterk +.
7. Grav. 9e maand. Struma parenchymatosa. Hay direct +.
8. Grav. 9e maand. Gecompenseerd hartgebrek. Hay vrij sterk Later zwakker. +.
9. Grav. á terme. Vorige zwangerschap ecclampsie. Nu. Hay -- Alb. —.
10. Grav. á terme. Later kind †. Lues heriditaria. Hay negatief.
11. Grav. 8e maand. Fluor albus. Hay eenige malen flink +.
12. Grav. 10e maand. Lues gehad. W. R. O. Hay 1 maal duidelijk +. 1 maal zwak +.
13. Grav. 9e maand. 6 maand geleden haemoptoe. Condylomata acuminata. Hay —.
14. Grav. 9e maand. Was 1 maand geleden vermoeid, had wegrakingen, hoofdpijn en oedemen. Alb. toen +; nu — Hay flink +.
15. Grav. 8e maand. Duidelijke longtuberculose. Hay negatief of dubieus.
16. Grav. á terme. Jeuk. Gedacht aan scabies. Urine s.g. 1015. Urobiline sterk +, bilirubine + Hay zwak +.
17. Grav. 8e maand. Hoofdpijn, misselijk, jeuk. Alb. + +. Bloeddr. 150 m.M. Hay —; 3 dagen later kind doodgeboren. Placenta vol infarcten.

18. Grav. eind 9e maand. 28 Juli. Duizelig, alb. +. Bloeddr. 90 m.M. Urine normale concentratie. Hay zwak +. 1|8: Alb. + +. Bloeddr. 70. Duizelingen en flauwtes. Hay zeer sterk +. Opname.
4|8. Status quo. Hay sterk +.
14|8 Hay —. Alb. —.
19. Grav. 8e maand. Vergroot cor. Mitraalinsufficientie. Oedeem onderste extremiteiten. Hay —.
20. Grav. 9e maand. Geen bizonders. Urobiline +. Hay sterk +.
21. Grav. 9e maand. Geen bizonders. Hay meermalen duidelijk +. 2 dagen na partus negatief.
22. Grav. 9e maand. 13|16 Hay sterk +. 20|6 idem. 23|7 zwak +.
23. Grav. á terme. Geen bizonders. Hay vrij sterk +.
24. Grav. 10e maand. 13|6. Gering oedeem onderste extremiteit. Syst. souffles aan alle ostiën Hay— 20|6 Hay dubieus; 27|6 Hay sterk +.
25. Grav. eind 7e maand. 13|6. Braken, misselijk, hoofdpijn, moe en duizelig. Alb. —. Hay vrij sterk +. 17|6. Urobiline +; Hay —.
19|7 Urobiline +; Hay zwak+. 4|8 Hay zwak+.
26. Grav. á terme. Basedow'sche ziekte. Hay sterk +.
27. Grav. á terme. 14|6. Alb. +. Bloeddr. 140. Hay —. 21|6 Alb. +. Bloeddr. 150. Dreigende ecclampsie Hay —; 23|6 Hay —; 26|6 Hay zeer zwak +. Verder geen bizonders.
28. Grav. á terme. Klaagt al 1 maand over hartklop-

pingen; sedert een week sterretjes voor de oogen, hoofdpijn en wegrakingen. Bloeddr. 120. Alb. steeds —. Krijgt K.Br. Urobiline +. Hay sterk +. Partus later normaal.

29. Grav. 9e maand. Last van dikke voeten. Hay zeer sterk +. Bij partus oedeem van de voorlip.
30. Grav. eind 9e maand. Gemelli. Braakt. 16|6 Hay duidelijk +; 27|6 zwak +; 23|7 idem.
31. Grav. á terme. Geen bizonders. Hay sterk +.
32. Grav. 10e maand. Hoofdpijn, maagpijn, duizelig, tintelingen in de vingers. Alb. —. Hay zeer sterk +; 1 week later Hay flink +; 3 dagen daarna partus normaal.
33. Grav. 10e maand. Geen bijz. Hay vrij sterk +.
34. Grav. á terme. Geen biz. Hay sterk; Later zwak+.
35. Grav. 9e maand. Geen bijz. Hay sterk +; Later zwak +.
36. Grav. 9e maand. Geen bijz. Urobiline +; Hay sterk +.
37. Grav. 8e maand. 18|6 1 maand geleden Hg. inj. wegens lues. Urobiline +; Hay duidelijk +; 21|7 urobiline zwak +; Hay —.
38. Grav. 8e maand. Licht gedecompenseerde mitraalinsuff; Hay eenige malen negatief of zwak +.
39. Grav. XIe graviditeit; 8e maand. Vergroot thyreoid. Lues. Hay eenige malen sterk +.
40. Grav. 7e maand. Tuberculose? Braken, misselijk, hoofdpijn. Hay sterk +; Alb. —; Urobiline +.

41. Grav. 9e maand. Braakt na 't eten. Hay sterk +.
42. Grav. 9e maand. 21|6 Geen bizonders; Hay —; 23|7 idem; 5|8 idem; Hay direct duidelijk +; Alb. —; 10|8 12 uur na partus ecclamptische aanval.
43. Grav. 9e maand. Slap, braken, rhonchi in de longtoppen; Alb. +; Bloeddr. 130; Urobiline sterk +; Hay duidelijk +.
44. Grav. 9e maand. Salvarsan inj. Hay duidelijk +.
45. Grav. 9e maand. Geen bijz. Hay vrij sterk +.
46. Grav. 9e maand. Urobiline +; Alb. +; Bloeddr. 110; Hay eenige malen sterk +.
47. Grav. 9e maand. Hoofdpijn, mislijk, sterretjes voor de oogen, tintelingen in de vingers, krampen in de beenen; Alb. —; Urobiline —; Hay flink +.
48. Grav. á terme. Actieve tuberculose. Hay flink +.
49. Grav. 8e maand. Xe graviditeit. Duizelig, dikke voeten, tintelen in de handen, veel pijn in de rug. Alb. —; Hay direct flink +.
50. Grav. 7e maand. Geen bizonders. Hay 2 maal zeer sterk +.
51. Grav. 7e maand. Geen bizonders, Hay flink +; later zwak +.
52. Grav. 9e maand. Duizelig sedert lang. Alb. —; Hay sterk +; Lactovegetabiel dieet. Daarna Hay dubieus.
53. Grav. 10e maand. XVIIIe graviditeit. 30|7 Hay flink +; 24|7 's ochtends Hay —; om 3 uur zwak +.

54. Grav. 9e maand. Gemelli. Hay zwak +.
55. Grav. á terme. Diabetes. Glucose +. Hay zwak +;
56. Grav. 6e maand. 4|6 Opname wegens ecclampsisme. Bloeddruk 155 m.M. 12|6 Hay negatief.
57. Grav. 9e maand. 19|6 Alb. +; s.g. 1007; Hay —; 26|6 Hay —; 28|6 Bloeddruk 210; 7|7 Partus; foetus gemacereerd.
58. Grav. 9e maand. Opname wegens ecclampsisme; 10|6 Bloeddruk 170; Alb. —; Hay steeds —;
59. Grav. 8e maand. In partu; appendicitis acuta; Alb. + + (cylinders). Hay zeer sterk +.
60. Grav. 9e maand. Hoofdpijn, dikke beenen, duizelig. Gemelli. Alb. 12 0|00. Bloeddr. 98. Hay herhaaldelijk negatief.
61. Grav. 6e maand. Nephritis gravidarum. Bloeddruk 190 m.M. Hay —; Abortus 14 dagen later; foetus gemacereerd.
62. Grav. Ecclampsie. Bloeddr. 175 m.M. Hay zwak +; Oligurie. Na 1 week †. Path. anat. diagnose, haemorrhagische nephritis.
63. Grav. Ecclampsie. Alb. + + + + +; Hay dubieus.

De belangrijkste gevallen zijn in het voorgaande opgenomen. Wat normaal was is in de korte beschrijvingen niet vermeld.

Opgemerkt moet nog worden, dat leucocyten, epitheelcellen of bacteriën in de urine herhaaldelijk van geen invloed bleken te zijn, evenmin als misselijkheid, dikke voe-

ten en dergelijke veel voorkomende toestanden, wanneer zij niet door andere dingen gecompliceerd waren.

Een direct voor de hand liggende conclusie is uit het voorgaande niet te trekken.

De aanwezigheid van gemelli schijnt van geen invloed te zijn.

Bij de ziekte van Basedow (struma parenchymatosa) werd eenige malen een sterk positieve reactie gevonden. Dit zou o.a. kunnen pleiten voor een invloed der stofwisselingsintensiteit.

Een hooge bloeddruk en sterk positieve Hay reactie gaan niet geregeld samen. Bij nephritis gravidarum was Hay negatief.

Eenige waarnemingen (zie No. 10, 17, 57, 61) schijnen er voor te pleiten, dat bij een dood kind Hay negatief is, hoewel toeval niet is uit te sluiten.

Mag men nu aan een sterke daling der oppervlaktespanning wel eenige beteekenis hechten, gezien het groot aantal gevallen, waarin dit voorkomt, hoewel toch de zwangerschap oogenschijnlijk normaal verloopt? Uitgesloten hoeft dit niet te zijn, want ook zonder klachten van den kant der zwangere vrouw kan toch zeer goed een harer organen abnormaal functionneeren.

Bekijken wij nu nog een oogenblik verschillende gevallen, dan zien wij bij No. 42 alleen genoteerd een positieve Hay reactie en na de partus een ecclamptisch insult.

No. 2. heeft paraesthesien en verder alleen Hay +.

No. 25. heeft talrijke klachten. Krijgt KBr., maar heeft ook urobilinurie en Hay +.

No. 32. Velerlei klachten. Alb. —; Hay sterk +.
No. 40. Braken, misselijkheid, hoofdpijn. Alb. —; Hay sterk +; Urobiline +.
No. 47. Hoofdpijn, misselijk, tintelingen, sterretjes voor de oogen, etc. Alb. —; Hay flink +.
No. 49. Duizelig, tintelingen. Alb. —; Hay flink +.
No. 52. Duizelig. Alb. —; Hay sterk +.

Hiertegenover staan die gevallen die albuminurie vertoonen zonder duidelijke Hay reactie, terwijl bij No. 28 sterke albuminurie en sterke Hay reactie samengaan.

De resultaten gevonden bij niet zwangeren zijn zooals ook door anderen werden verkregen. De weinige normale personen, die ik bekeek, hadden alle een negatieve reactie.

De patiënten der gynaecologische afdeeling reageerden meestal negatief. Toch werden ook duidelijk positieve reacties aangetroffen bijv. bij een pelveoperitonitis chronica, een metastaseerend carcinoom, sommige salpingitides, enz. Andere gelijksoortige patiënten reageerden weer negatief.

Na toevoegen van eenige druppels zuur waren de reacties bij alle gravidae positief, maar dit verschijnsel werd ook bij vele niet gravidae waargenomen.

Zoolang de aard en de stofwisseling van de oppervlaktespanning verlagende stof niet bekend is, is het moeilijk een oordeel uit te spreken over de beteekenis van een positieve reactie van Hay.

Vindt men evenwel bij een zwangere met klachten hier-

voor geen duidelijke verklaring, dan zal toch een sterke positieve urobilinereactie of een belangrijke daling van de oppervlakte spanning der urine (proef van Hay; nauwkeuriger met stalagmometer) een aanwijzing zijn van een stofwisselingsverandering, die bij den genoemden toestand tot voorzichtigheid zal manen.

4de HOOFDSTUK.

EENIGE PROEVEN, AANGAANDE DEN AARD VAN DE OPPERVLAKTESPANNING VERLAGENDE STOF IN DE URINE.

Hoewel de hierop betrekking hebbende proeven vrij eenvoudig zijn, mogen zij hier toch in 't kort vermelding vinden.

Door verschillende onderzoekers was reeds opgemerkt dat door het toevoegen van zuur aan urine in deze laatste meer stalagmonen vrijkomen. Waar ik deze proeven herhaalde, vond ik steeds bevestiging, zoowel bij normale gezonde personen, als bij gravidae en patiënten met pathologische afwijkingen. De reactie van Hay berust, zooals gezegd, misschien op de aanwezigheid van galzure zouten in de urine. Indien de galzuren als stalagmonen der urine in aanmerking kunnen komen, moeten zij op zuur toevoeging op een overeenkomstige wijze reageeren. Dit nu vormt een eerste reeks van proeven.

Wanneer men bij urine van gravidae zuur voegt, bijv. 3 druppels H_2SO_4 25 % op 10 cc.M3. urine, dan wordt, althans zeker in de latere maanden, de reactie van Hay steeds positief. Een uitzondering vormen slechts die urines, welke een zeer geringe concentratie bezitten. Van belang is dit feit slechts weinig, daar ook urine van

normale personen dit verschijnsel herhaaldelijk vertoont, zij het dan ook meestal minder sterk.

Behalve het sterk of vrij sterk positief worden van de reactie van Hay neemt men bovendien meestal een zeer duidelijke, min of meer lichte, troebeling waar.

Voor een vergelijkend onderzoek met urine werden nu door mij gebruikt:

1. fel tauri inspissatum.
2. Glycocholas natricus.
3. Taurocholas natricus,

de twee laatste door Brocades en Stheeman geleverd, als chemisch zuiver.

Op ongeveer 15 ccM3. urine werden door mij gebruikt 3 druppels H_2SO_4 25 %. Andere zuren vertoonen een overeenkomstige werking (zoutzuur, azijnzuur). De destrueerende invloed van H_2SO_4 is in de gebruikte concentratie wel van geen invloed. De hoeveelheid toe te voegen zuur werd vooraf bepaald door gelijdelijk grootere hoeveelheden toe te voegen. Bij de boven aangegeven hoeveelheid heeft men wel een maximum werking. Dezelfde hoeveelheid zuur bij water gevoegd heeft geen noemenswaardigen invloed op de oppervlaktespanning.

Bepaald is het druppelgetal (zie vroeger) voor en na toevoeging van zuur. Bij urine van zwangeren verkreeg ik daarmee het volgende:

Druppelgetal	Na zuur toevoeging	Druppelgetal	Na zuur toevoeging
106	121	114	139
107	123	114|15	140|41

107|8	126	114|15	138
107|8	123|24	115	138
108	128	115|16	138|39
108|9	126|27	115|16	142|43
108|9	133	116	140
109	128	116|17	143
109	133	117|18	136
109|10	132|33	118|19	146
110	127	119	143|44
110	129	120	144
110|11	130	120|21	148
110|11	133	121	147
111	136	121	148|49
111	132	122	146
111|12	135	123	151
111|12	130	124	152
112	136	124|25	153
113	133	126	160
113|14	136	133	164
113|14	135	134	164|65
113|14	131|12		

Bij een oplossing van Natrium glycocholaat krijgt men voor en na aanzuren resp.

100|01	105	115|16	133
102	106	117	133
107	123	119	138
109|10	124|25	123|24	141|42
113	130	129	149
114|15	131	130|31	150

Voor een oplossing van fel tauri inspissatum vond ik:

101	106	114	136|37
101	107|8	115	134|35
102	113|14	116|17	136
104	120	119|20	141|42
104	120	120|21	144
107	125	125|26	148
111	132	127	150
112|13	135	133	154

Taurocholas natricus gaf overeenkomstige resultaten bijv. een stijging van het druppelgetal van 115 tot 131 Fel tauri siccum, hetwelk volgens de opgaaf bereid wordt uit gezuiverde ossengal en geen slijm of galkleurstoffen bevat, liet ook volgens de verwachting gelijkluidende waarnemingen noteeren, bijv.:

122|23	128|39
113	131

Kleine verschillen zijn tusschen de hierboven opgegeven getallen wel te constateeren. Voor een deel mogen deze vallen op rekening van de methode, die het druppelgetal niet op één druppel zuiver weergeeft en op 't feit, dat men zich wel eens vertellen kan. In 't algemeen mag men evenwel toch zeggen, dat de wijze, waarop de urine reageert wat het druppelgetal betreft, veel overeenkomst heeft met de wijze waarop oplossingen van galzure zouten in zeer verdunde concentratie zich gedragen, zonder dat men hierbij nog ingaat op het plaats vindende proces. Dat verontreiniging der gebruikte stoffen een rol zou kunnen spelen of andere stoffen, die gelijktijdig met de

galzure zouten aanwezig zijn, is niet waarschijnlijk, daar zij dan in de gebruikte oplossingen in gelijke concentraties aanwezig zouden moeten zijn.

In het voorgaande is gezegd, dat als tot de stalagmonen behoorend ook gerekend moeten worden diverse eiwitafbraakproducten. Als zoodanig beschouwde ik slechts een tweetal, ook als zuiver geleverd door Brocades en Stheeman. In de eerste plaats g l y c o c o l. Dit vertoonde noch in 2 % noch in 4 % oplossing een belangrijke daling der oppervlakte spanning.

Wel was dit het geval met p e p t o n, maar hier werd de waarneming van anderen bevestigd, dat er geen vermeerderde daling der oppervlaktespanning optrad na de gebruikte wijze van aanzuren.

't Voorgaande zou niet pleiten tegen de aanwezigheid van galzure zouten in de urine.

Evenwel bestaat er verschil tusschen de wijze van reageeren van galzuur zout en urine. Glycocholas natricus vertoont de oppervlaktespanning vermindering al na toevoegen van zeer geringe hoeveelheden zuur, zooals uit de volgende tabel blijkt.

Opgemerkt moet, dat een nauwe pipet werd gebruikt. Uitgegaan werd van een waterige oplossing van glycochol. natr. met druppelgetal van 114|15. Dit veranderde na:

1 druppel	H_2SO_4 1 %	op 25 ccM3.	114|15
6 druppels	„ „	„ „ „	114|15
12 „	„ „	„ „ „	116

15	„	„	„	„	„	„	„	129
40	„	„	„	„	„	„	„	131

Voor urine geven de volgende cijfers een voorbeeld.

Druppelgetal urine 106

na	5	druppels	H_2SO_4	1 %	op	25	ccM3	106|7
„	15	„	„	„	„	„	„	107
„	25	„	„	„	„	„	„	107
„	30	„	„	„	„	„	„	107
„	40	„	„	„	„	„	„	116|17
„	overmaat		„	„	„	„	„	121

Bij het toevoegen van grootere druppels van een 5 % oplossing H_2SO_4 was 1 druppel op 20 ccM3 glycocholaatopl. reeds voldoende om de opp. sp. maximaal te doen dalen. Voor urine waren dan ongeveer 5 druppels noodig. Meerdere toevoeging bleek slechts geringen invloed te hebben.

Hier reageert de urine toch nog wel iets anders dan de oplossing van het galzure zout. Mochten in de urine galzure zouten een rol spelen dan zullen deze daarin allicht niet in vrijen toestand voorkomen. Dat het milieu of het oplosmiddel geen oorzaak kan zijn van het verschil, bleek mij duidelijk hieruit, dat wanneer galzuur zout opgelost werd in urine deze aldus veranderde urine na toevoegen van 1 druppel H_2SO_4 1 %, al een sterke toename van het druppelgetal vertoonde.

Toch schijnt het mij toe dat het voorgaande eerder vóór dan tegen galzuren pleit.

Dat wisseling in den zuurgraad der urine geen belangrijken invloed op de oppervlaktespanning kan hebben

blijkt duidelijk uit de hierboven aangegeven hoeveelheden zuur, die benoodigd bleken om de oppervlaktespanning eenigszins belangrijk te beinvloeden.

Een tweede reeks van proeven ging uit van het idee, dat galzure zouten op verschillende wijzen zijn neer te slaan. Van belang was nu na te gaan of de oppervlaktespanning verlagende stof zich overeenkomstig gedroeg.

De bekende reactie van Hoppe-Seyler voor het aantoonen van galzuren begint met het neerslaan daarvan door ammoniak en loodacetaat. Doet men dit bij urine, dan blijkt na het affiltreeren van het dik witte neerslag, het filtraat een druppelgetal te bezitten, nagenoeg overeenkomend met dat van water.

Hammarsten geeft op, dat de alkali zouten der galzuren o.m. worden neergeslagen door ammonium en magnesiumsulfaat. Peptonen daarentegen zijn niet uit te zouten. Uit een oplossing van glycochol. natr. in water wordt dit zout neergeslagen door loodsuiker, koperoxyd, ferrizouten en zilvernitraat; taurocholzuur evenwel niet door loodsuiker, kopersulfaat en zilvernitraat.

Dit gaf mij aanleiding tot de volgende waarnemingen.

Uitzouten door middel van Mg SO4 kon niet nauwkeurig worden nagegaan, daar het druppelgetal der verzadigde Mg SO4 oplossing, wegens groote viscositeit der vloeistof, moeilijk was te bepalen. De enkele proeven die gedaan werden, schenen niet op een neerslaan te wijzen, noch in urine, noch in de oplossingen der galbestanddeelen.

Zilvernitraat. Wanneer men bij aqua destill. eenzelfde hoeveelheid AgNO3 voegt als in de volgende proeven werd gebruikt, dan steeg het druppelgetal van 100|1 tot 102.

De gebruikte hoeveelheid was zoo, dat hernieuwde toevoeging in het filtraat geen neerslag meer deed ontstaan.

Van elk geval volgen hier eenige voorbeelden:

a.) Urine:

Druppelgetal resp.	123|24	119	118
Na Ag NO3	119	114	110

b.) Fel tauri inspiss. in waterige oplossing:

Druppelgetal	139	127	110|11
Na Ag NO3	133	123|24	102

c.) Natr. glycochol. in waterige opl.:

Druppelgetal	150	130|31	110|11
Na Ag NO3	144|45	126	102

De hier geconstateerde verminderingen moeten aan verdunning der vloeistof door de zilvernitraatoplossing worden toegeschreven. Geen der opp. sp. verlagende stoffen slaat neer, ook de galzure zouten in deze concentratie blijkbaar niet. Richt men de proef zoo in dat men fel tauri bij urine voegt, dan blijkt ook in dit geval geen neerslaan door zilvernitraat plaats te vinden.

Loodacetaat geeft ongeveer hetzelfde te zien. De oppervlaktespanning verlagende stof uit de urine slaat niet neer, evenmin als glycocholaat en fel tauri, hetzij in waterige oplossing, hetzij in urine — althans in de hier gebruikte geringe concentratie.

Eenige voorbeelden zijn:

Natr. glycocholaat in waterige oplossing:

Druppelgtal	130|31
Na loodacetaat	127

Urine:

Druppelgetal	120|21
Na loodacetaat	114

Urine, waaraan toegevoegd fel tauri:

Druppelgetal	143
Na loodacetaat	130

Met het uitzouten en neerslaan op deze manier is dus niets te bereiken, al blijken de oplossingen van galzuur zout en urine zich op overeenkomstige wijze, zij het in negatieven zin te gedragen.

Tenslotte blijft nog over het nagaan van de methodes welke galzuren trachten te isoleeren en daarna aantoonen.

Het direct aantoonen van galzuren in de urine is betrekkelijk moeilijk, veel moeilijker dan het aantoonen in waterige oplossing. Zeer gevoelig voor dit laatste vond ik de navolgende modificatie van de reactie van Pettenkofer. Neemt men een paar ccM3 van een oplossing van fel tauri inspiss., welke juist nog een positieve reactie van Hay vertoont en dampt men deze oplossing, nadat een paar druppels H_2SO_4 25 % zijn toegevoegd, tot nagenoeg droog op het waterbad, dan ontstaat een licht bruingele rand, die na toevloeien van 1 druppel furfuroloplossing 1 % in duidelijk violet overgaat. Lost men het verkregene op in een weinig water, dan blijkt bij spectroscopisch onderzoek een deel van het uiterst violet geresorbeerd te

zijn. Versterkt men de spectroscopische reactie door het samenvoegen van eenige soortgelijke oplossingen, dan wordt een belangrijk deel van het violet verduisterd, maar het gebruikte spectroscoop gaf geen absorptiestrepen te zien, zooals die voor een sterkere kleurreactie volgens Pettenkofer beschreven worden.

Bij urine wordt men direct gehinderd door de daar aanwezige kleurstoffen. Op twee manieren ben ik bij urine te werk gegaan.

1. Koolfilter. Tweemaal filtreeren over een koolfilter en uittrekken van dit filter met absolute alcohol stelde Nicolai in staat tot het verkrijgen van de z.g. „stalagmonenvloeistof" (zie eerder). Dit werd door mij herhaald. Wanneer ik bijv. uitging van 200 ccM3 urine met een druppelgetal van 117|18 (water bijna 101), dit filtreerde over een filter met carbo animale of norit — daarna 't filter droogde, uittrok met alcohol absolut., droogdampte op het waterbad, 2 druppels furfurol 1 % en 10 druppels H_2SO_4 25 % toevoegde, werd een schoone paarsroode kleur verkregen. De controle-proef leerde, dat dit niet afkomstig kon zijn van een product uit de dierkool. In 't spectrum was het violet geresorbeerd.

Gaat men uit van een oplossing van fel tauri inspissatum in water met een gelijk druppelgetal en behandelt men dit op dezelfde wijze met een koolfilter, dan wordt ook hier de opp. sp. verlagende stof tegengehouden.

Verdere uitvoering der reactie als boven beschreven doet ook hier een duidelijke kleurreactie volgens Petten-

kofer te voorschijn komen. Maar..... past men de aangegeven methode toe op urine en voegt eens geen furfurol toe, dan blijkt ook een vrijwel typische kleurreactie te ontstaan. Te verwonderen is dit geenszins, aangezien bijv. normale urine een wijnroode vaak wat violette ring vertoont na toevoegen van H_2SO_4 absol. veroorzaakt door indican of scatoxylzwavelzuur. Dat galzuren in de urine moeilijk zijn aan te toonen, blijkt ook wel daaruit, dat *Stokvis* opgeeft, dat bijna iedere urine een duidelijke reactie van *Pettenkofer* geeft, wanneer men bij 1 á 2 ccM3 1 tot 2 druppels van een verdunde suikeroplossing voept, droopdampt en daarna eenive druppels H_2SO_4 20 % of phosphorzuur laat toevloeien.

De galzuren zijn in aether onoplosbaar. *Neubauer* vermeldt waarnemingen van *Mackay,* welke waarnam, dat het in aether onoplosbare deel van normale urine, in waterige oplossing een positieve reactie van Pettenkofer geeft; zonder werking evenwel op het kikkerhart, terwijl *Udransky* met een dergelijke oplossing wel een roodbruine furfurolreactie verkreeg, maar zonder de noodzakelijke typische absorptiestrepen.

Om galzuren aan te kunnen nemen, is het dus noodzakelijk deze verder te isoleeren, zoodanig, dat andere stoffen, die ook de reactie van Pettenkofer geven, zijn uit te sluiten. De door *Hoppe Seyler* aangegeven methode schijnt daaraan te voldoen. Om te beginnen worden bij deze proef galzure zouten met loodacetaat en ammoniak neergeslagen. Het begin van de reactie's op urine van zwangeren bestond dan ook hierin en enkele voorbeelden mo-

gen hier toelichten, dat de oppervlaktespanning verlagende stof ook werkelijk uit de urine verdween.

1. Urine s.g. 1010. Reactie van Hay positief.

Druppelgetal	116
Na toevoegen loodacetaat oplossing en filtreeren	110
Na loodacetaat + ammoniak	101

2. Urine s.g. 1012.

Druppelgetal	120|21
Na loodacetaat + ammoniak	102

Evenwel blijken er hier ook nog bezwaren te bestaan. Gebruikt men ter controle een oplossing van fel tauri insp. van een zoodanige concentratie, dat het druppelgetal een waarde heeft vergelijkbaar met die van urine, dan ziet men, dat de oppervlaktespanning van het filtraat, nadat loodacetaat en ammoniak zijn toegevoegd, niets meer is verminderd, dan met de teweeg gebrachte verdunning overeenkomt. Glycocholas natricus demonstreert hetzelfde.

Oplossing fel tauri inspiss. :

Druppelgetal	129
Na loodacetaat + ammoniak	125|26

Oplossing glycocholaat:

Druppelgetal	130|31
Na loodacetaat + ammoniak	127

Neemt men aan, dat de galzure zouten in deze oplossingen aansprakelijk zijn voor de verlaging der oppervlaktespanning, dan worden de galzure zouten op de aangegeven wijze dus niet gepraecipiteerd. Noodzakelijkerwijs moest dus de proef gecontroleerd worden op oplos-

singen van fel tauri en glycochol. natr., welke aan urine waren toegevoegd. Dit leverde het volgende op:

Druppelget. urine.	Na loodacetaat + ammoniak.	Bij urine fel tauri gevoegd.	Na loodacetaat + ammoniak.
108	101|2	128	112|13
116	101	139|40	110|11
116	101|2	129	109
120|21	102	143	119

De toegevoegde hoeveelheden der reagentia waren niet geheel gelijk. 't Verschil in verdunning geeft daardoor aanleiding tot eenig verschil in de resultaten.

Toch kan men wel de conclusie trekken, dat de oppervlaktespanning verlagende stof in urine wel wordt neergeslagen, fel tauri daarentegen ook in urine niet. Wel is ook het soortelijk gewicht en de aard der reagentia van invloed, waarvan een deel in het filtraat achterblijft. Deze invloed is echter weinig belangrijk. Men moet dus zeggen, dat óf de oppervlaktespanning verlagende stof in beide gevallen niet dezelfde is, óf zoo zij wel dezelfde is, moet zij op een of andere wijze gebonden zijn, maar dan toch zóó, dat de oppervlaktespanning verlagende invloed aanwezig blijft.

Voert men de reactie van Hoppe Seyler verder uit en lost men het na toevoegen van loodacetaat en ammoniak verkregen neerslag verder op in kokende alcohol, filtreert daarna warm, dan kan men op de aldus verkregen alcoholische oplossing na indampen een duidelijke kleurreactie

volgens Pettenkofer doen, maar ook hier weer zonder toevoegen van furfurol.

Ook verder is de reactie door mij uitgevoerd: toevoegen van eenige druppels soda oplossing aan het alcoholische filtraat, droog dampen, uitkoken met absolute alcohol, enz. Het werkelijk kristallijn verkrijgen der galzuren is mij hierbij niet gelukt, waarbij ik evenwel onvoldoende technische ervaring naar voren moet brengen.

Ook *Ruhnstruck* geeft op, dat hem het aantoonen der galzuren volgens de methode van Pettenkofer niet gelukt is; hij vermeldt evenwel niet, op welke wijze hij daarbij te werk is gegaan. Door mij zelf werden wel herhaaldelijk violetachtige verkleuringen verkregen die spectroscopisch het uiterste deel van het spectrum verduisterden, zooals dat vereischt wordt, maar typische absorptiestrepen waren met het gebruikte spectroscoop nooit waar te nemen. Reageerende zonder furfurol, vond ik, zooals gezegd, bij 't in kokende alcohol opgeloste neerslag ook een positieve kleurreactie, welke niet alleen door het naderhand toevoegen van furfurol niet veranderde, maar bovendien in overvloed te verkrijgen was, ook bij nog een weinig, verdunde oplossing.

Het *bewijs* van de aanwezigheid van galzuren als oorzaak der oppervlaktespanning verlaging acht ik dus nog niet gebracht. Het standpunt van *Brulé* e.a., die de reactie van Hay beschouwen als welhaast een specifieke reactie op galzuren wil mij voorkomen, gezien de gecompliceerdheid der stofwisseling, nog voorbarig te zijn. Dat bij leverziekten galzuren hun aanwezigheid in de urine zul-

len verraden door een positief uitvallen der Hay'sche reactie moge waar zijn, dit laat nog niet toe de omgekeerde gevolgtrekking, in absoluten zin althans, te maken.

Voorloopig zijn we, ook wat de oorzaak van de lage oppervlaktespanning van urine van normale personen betreft, nog wel in de sfeer van het onzekere. Dat de aanwezigheid van minimale sporen galzuren á priori is uit te sluiten, geloof ik niet, evenmin als dit voor het bloedserum het geval behoeft te zijn.

Wel mogen wij aannemen dat een positieve reactie van Hay op een stofwisselingsverandering wijst. Waar bij alle zwangeren een verlaging van de oppervlaktespanning der urine wordt aangetroffen is het wel moeilijk deze voor pathologisch te houden. Zooals in het voorgaande is gebleken werd ook herhaaldelijk geen ander pathologisch verschijnsel waargenomen, daar waar de oppervlaktespanning der urine een zeer belangrijke vermindering vertoonde. In andere gevallen leek 't evenwel, dat zwangeren met klachten of afwijkingen die niet door een stoornis van den kant van de nieren werden verklaard, menigmaal een sterke reactie van Hay vertoonden. Ook zonder dat een verklaring hiervan onmiddellijk voor de hand ligt is er hier dus wel een verandering aanwezig, die gezien de gevaren aan de zwangerschap verbonden, tot voorzichtigheid zal manen, welke voorzichtigheid zich dan eventueel zal uiten in een dieet dat stofwisselingsvereenvoudiging en dus verlichting beoogt.

De slotconclusiën, waartoe het ingestelde onderzoek heeft gevoerd, bevatten voor een deel weinig positiefs.

In het begin der zwangerschap valt bij onderzoek met den stalagmometer een geringe daling van de oppervlaktespanning der urine waar te nemen.

In de latere maanden der graviditeit bestaat een duidelijke daling der oppervlaktespanning der urine, waarbij herhaaldelijk een positieve reactie van Hay optreedt. De reactie van Hay ontleent haar waarde aan 't feit, dat leverbeschadiging haar vaak te voorschijn doet komen. Dat in dergelijke gevallen de galzure zouten herhaaldelijk als oorzakelijk moment optreden, is zeer waarschijnlijk. Tot een omgekeerde conclusie met name het aannemen van de aanwezigheid van galzure zouten in de urine tijdens de graviditeit en deze afhankelijk stellen van een leverinsufficientie is men daardoor nog geenszins gerechtigd.

Een verandering in de stofwisseling bij zwangeren moet men voor het dalen der oppervlakte-spanning van de urine verantwoordelijk stellen. Wat betreft den aard van deze verandering, blijft men echter nog in het gebied van vermoedens en waarschijnlijkheden. Een duidelijk verband tusschen pathologie der zwangerschap en sterke daling van de oppervlaktespanning der urine is niet voor de hand liggend, al is het ook nog niet te verwerpen.

OVERZICHT DER GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

1. Theodor Ruhnstruck. Uber den diagnostischen Wert der Hay. Probe bei Schwangeren. Dissertatie Hamburg Dec. 1922.
2. Hermann Müller. Schweiz. med. Wochenschrift 1921 No. 36.
3. Matthes. Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
4. Hammarsten. Lehrbuch der physiologischen Chemie.
5. Neuberg. Der Harn.
6. Chabrol en Benard. Recherches sur la physiopathologie der ictères. Gazette des hopit. civ. et milit. No. 28 1921.
7. A. C. Croftan. Zur Kenntnis des intermedairen Kreislaufs der Gallensäuren. Pflüger's Arch. 90 1902.
8. Pel. Ziekten van de lever.
9. Dr. Salm. Chemisch weekblad 1903 No. 1.
10. W. D. en F. G. Donnan. Britsh medical Journal 1905 blz. 1636 e.v.
11. Van Spengler. Dissertatie 1924. Leiden.

12. Chauffard en Gouraud. Valeur clinique de la réaction de Haycraft. Journ. de pathol. et phys. gen. 1901.
13. Frenkel en Cluzet. La réaction de Haycraft pour la recherche des acides biliaires. Journ. de path. et phys. gen. 1901.
14. Frenkel en Cluzet. Recherches sur la tension superficielle des urines. Als voren.
15. Neu und Keller. Zur Funktion der Leber in der Gravidität. Monatschr. für Geburtsh. und Gynaecologie Bd. 38.
16. A. Foyer. Dissertatie Amsterdam 1923.
17. Heteny und Liebmann. Klinische Wochenschrift 1922 No. 24.
18. Hesse und Wörner. Vergelijkende leverfunctieproeven Klin. Wochenschr. 1922. No. 23.
19. H. Borchardt. Klin. Wochenschr. 1922. No. 20.
20. Gilbert, Chabrol en Benard. La cholémie saline dans les ictères. Compt. rend. soc. de Biol. No. 83.
21. Kellerman Slotemaker. Nederl. Maandschr. voor Geneesk. 1921.
22. Herman Gäussle. Klin. über die Fahraeus. Schwangerschafts reaction. Münch. med. Wochenschr. 1922.
23. Nussbaum. Uber die Widal'sche Leberfunktionsprüfung Münch. med. Wochenschr. 1922.
24. Lepehne. Uber Leberfunktionsprüfungen. Als voren.
25. Neubauer. Analyse des Harns.

26. Hans Simon. Zur Klinische Verwertbarkeit der Hay. Probe als Leberfunktionsprüfung. Klin. Wochenschr. 1924.
27. Hoogenhuyze en ten Doesschate. Ned. Tijdschr. voor Verloskunde en Gyn. XXI.
28. Bechold und Reiner. Die stalagmone des Harns Biochem. Zeitschrift 1920.
29. E. C. van Leersum. Uber die Ausscheiding von Aminosäuren während der Schwangerschaft und nach der Entbindung.
30. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1925 blz. 1331 referaat.
31. H. Vignes. Physiologie obstetricale 1923.
32. Brulé. Recherches sur les ictères.
33. G. H. Roger. Physiologie normale et pathol. du foie.
34. Bechold und Reiner. Münch. med. Wochenschr. 1920.
35. A. C. Nicolai. Dissertatie 1923. Utrecht.
36. Sahli. Lehrbuch.
37. Babaliantz. Dissertatie Genève 1912.
38. Retzlaff. Uber Prüfungsmethoden der Leberfunktion Klin. Wochenschr. 1922 No. 17.
39. Rosenthal. und Falkenhausen idem.
40. Plaut. Münch. med. Wochenschr. 1920.
41. Schemensky. Idem.
42. Roos van den Berg. Over de afscheiding van kreatine gedurende de zwangerschap enz. Dissertatie 1914.

43. Schippers en de Lange. Ned. Tijdschr. voor Gen. 1922. No. 9.
44. Storm. van Leeuwen. Asthma, hooikoorts enz.
45. Craincianu en Popper. Presse medic. 1921 No. 43.
46. Didier en Philippe. Presse medicale 1921. No. 48.
47. Chauffard. Physiopathol. des insuffisances hepatiques Presse medic. 1922.
48. Treub. Leerboek der Verloskunde.
49. Adlersberg. Wiener Klin. Wochenschr. 1925. No. 39.

LOCHEMSCHE HANDELS-
EN COURANTENDRUKKERIJ